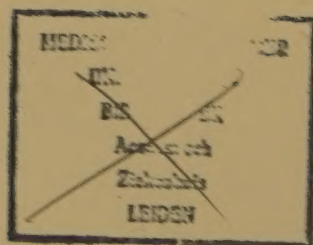
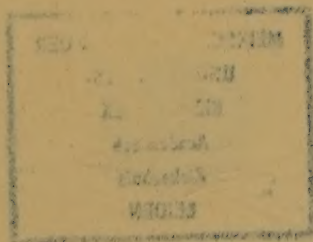


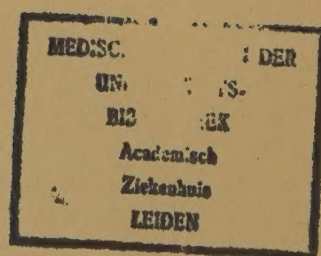
31. LYON

1900



A. M. KAPTIJN
Wasstraat 31
LEIDEN.





g B 23 : 1

455
28.10.
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1899-1900. — N° 137

DE
LA LEUCOCYTOSE

ET DES
VARIATIONS DES POLYNUCLÉAIRES
DANS LA FIÈVRE TYPHOÏDE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 23 Juin 1900

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Léon BARBARROUX

Né le 21 Mai 1874, à Brignolles (Var)



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Juin 1900

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN.
LACASSAGNE ASSESSEUR.
CROLAS. QUESTEUR

PROFESSEURS HONORAIRES
MM. PAULET, CHAUVEAU, BERNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	{ MM. LÉPINE.
	BONDET.
	BARD.
Cliniques chirurgicales.	{ OLLIER.
	PONCET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	FOCHIER.
Clinique ophtalmologique.	GAYET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAILLETON.
Clinique des maladies mentales.	PIERRET.
Physique médicale.	MONOYER.
Chimie médicale et pharmaceutique.	HUGOUNENQ.
Chimie organique et Toxicologie.	CAZENEUVE.
Matière médicale et Botanique.	FLORENCE.
Parasitologie.	LORTET.
Anatomie.	TESTUT.
Anatomie générale et Histologie.	RENAUT.
Physiologie.	MORAT.
Pathologie interne.	TEISSIER.
Pathologie externe.	AUGAGNEUR.
Pathologie et Thérapeutique générales.	MAYET.
Anatomie pathologique.	TRIPIER.
Médecine opératoire.	POLLOSSON (M.)
Médecine expérimentale et comparée.	ARLOING.
Médecine légale.	LACASSAGNE.
Hygiène.	COURMONT.
Thérapeutique.	SOULIER.
Pharmacie.	CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes.	LAROYENNE.
---	------------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants.	WEILL, agrégé.
Maladies des voies urinaires.	CHANDELUX —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	LANNOIS, —
Accouchements.	POLLOSSON (A.) —
Propédeutique médicale.	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale.	GANGOLPHE, —
Botanique.	BEAUVISAGE. —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	CONDAMIN.	VALLAS.	PAVIOT.
ROQUE.	DEVIC.	SIRAUD.	NOVE-JOSSERAND
ROUX.	COLLET.	DURAND.	BÉRARD.
POLLOSSON (A.)	BOYER.	DOYON.	SAMBUC.
ROCHET.	BARRAL.	PIC.	BORDIER.
ROLLET.	MOREAU.		

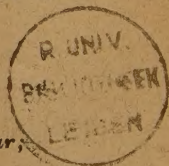
M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. ARLOING, *Président*; M. COURMONT, *Assesseur*;

MM. ROUX et SAMBUC, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



Arrivé à la fin de nos études médicales, nous avons à cœur de remercier ceux de nos maîtres dont nous avons gardé le meilleur souvenir :

M. le professeur Bondet qui a bien voulu nous ouvrir toutes grandes les portes de son service, nous laisser puiser dans sa collection d'observations et n'a cessé de nous encourager de sa bienveillance.

M. le professeur Arloing, dans le laboratoire duquel une partie de ce travail a été faite et qui a bien voulu accepter la présidence de notre thèse.

MM. Jules Courmont, professeur agrégé, médecin des hôpitaux ; Sambuc et Roux, agrégés, que nous avons l'honneur d'avoir comme membres de notre Jury.

M. le Dr P. Courmont, chef de clinique à l'Hôtel-Dieu, qui, après nous avoir donné le sujet de notre thèse, a bien voulu et toujours avec tant de bienveillance, dépenser pour nous, sans jamais se lasser, et son temps et sa peine.

Nos maîtres de l'école de Marseille et en particulier le Dr Comballat qui a guidé nos premiers essais..

Merci enfin à tous nos amis et camarades avec qui nous avons eu de si bonnes relations, durant nos études, et dont le souvenir nous sera toujours cher.

INTRODUCTION

L'importance de l'étude des globules blancs dans les maladies infectieuses présente un intérêt de premier ordre, aussi bien au point de vue scientifique et des doctrines de pathologie générale qu'à celui des applications diagnostiques et pronostiques, et peut-être même thérapeutiques. Il n'est pas besoin d'insister en effet sur le rôle que, depuis les travaux de Metchnikoff, on fait jouer aux leucocytes et surtout aux polynucléaires dans la défense de l'organisme. On sait aussi, grâce aux travaux anciens et récents, que l'hyperleucocytose peut avoir une signification pratique en pathologie; que l'hyperleucocytose paraissant favorable dans les pneumococcies, dans la diphtérie, est considérée comme défavorable au contraire lorsqu'elle persiste à certaines périodes de l'érysipèle (Chantemesse et Rey).

Ces quelques exemples montrent l'intérêt qui s'attache à l'étude précise des variations de la leucocytose et surtout des polynucléaires dans la dothiéntérie.

Cette étude a sans doute été entreprise déjà, au moins en partie, par de très nombreux auteurs. Mais on sait quelles divergences d'opinions séparent ceux-ci. Les uns

soutenant la constance de l'hyperleucocytose et les autres celle de l'hypoleucocytose au cours de cette maladie.

L'intérêt de l'étude actuelle porte donc surtout sur les points suivants :

Reprendre minutieusement et en détail l'étude générale de la leucocytose typhique, comparer la courbe du nombre des différentes espèces de globules blancs avec celle des mêmes éléments dans les autres maladies infectieuses ; comparer ces résultats à ceux fournis par l'étude de la courbe agglutinante, enfin, voir quelles pourraient en être les applications diagnostiques et pronostiques.

L'intérêt scientifique général de tous ces points était d'ailleurs accru par les considérations suivantes :

La fièvre typhoïde est une maladie fréquente, souvent grave ; c'est de plus, en général, un type de maladie infectieuse cyclique, à périodes successives ordinairement bien définies et, par ce fait même, très favorable aux recherches que nous avons en vue.

En effet, l'opinion prédominante à propos de cette maladie est qu'elle évolue avec hypoleucocytose constante, et cependant l'hyperleucocytose semble, aux yeux de certains auteurs, presque indispensable à la guérison des maladies (Besredka).

Enfin, la facilité d'étudier la courbe agglutinante parallèlement à la courbe leucocytaire et de les comparer entre elles dans les différentes phases de leur évolution constitue un attrait de plus pour cette étude.

En effet, il semble que le but actuel de la pathologie expérimentale appliquée à la clinique soit d'étudier, parallèlement aux symptômes cliniques, l'évolution des différentes propriétés humorales de l'organisme qui conduisent au triomphe de celui-ci sur l'infection. C'est guidé par ces différents points de vue, que nous avons poursuivi ce travail avec le programme suivant :

1^o Etudier beaucoup de cas pour arriver aux résultats les plus généraux possibles.

2^o Enregistrer parallèlement à l'observation clinique et aux variations de la température, et aussi souvent que possible, l'état de la leucocytose totale et du chiffre des différentes espèces de globules blancs.

Un tel programme devait de plus être rempli dans toutes ses parties par les mêmes expérimentateurs pour avoir toujours des résultats absolument comparables.

Nous avons pu ainsi étudier 18 cas de fièvre typhoïde bien caractérisés en clinique et authentiqués par la recherche du séro-diagnostic.

Voici, une fois pour toutes, quelle a été la technique suivie dans ces différentes recherches :

1^o *Agglutination.* — Le procédé employé et les précautions prises sont ceux indiqués depuis longtemps par M. Widal et par M. P. Courmont dans sa thèse¹. Nous renvoyons à cette dernière étude pour les détails techniques ; remarquons seulement que toutes les expériences d'agglutination chez ces malades ont été faites

¹ *Signification de la réaction agglutinante chez les typhiques*, th. Lyon, 1897, Baillières.

par le même expérimentateur et dans les mêmes conditions.

2° *Numération des leucocytes.*— Nous avons toujours employé un même hématimètre de Malassez, contrôlé d'abord avec le sang de sujets normaux.

Nous avons employé le procédé de Thoma-Zeiss avec dilution du sang dans le mélangeur de Potain, dans le liquide acétique :

Eau	100
NaCl	0,75
Acide acétique	0,50

Nous prenions presque toujours rapidement deux ou trois divisions du mélangeur de Potain, de façon à avoir une dilution à 2 ou 3 pour 100 et pouvoir numérer un plus grand nombre de globules blancs.

Quant à la numération des différentes espèces de leucocytes nous l'avons toujours faite par le procédé des plaques sèches, colorées ensuite, après fixation à l'alcool-éther, par l'éosine et l'hématéine.

Pour avoir des résultats le plus comparables possible, nous faisons *le même jour, à la même heure*, la prise de sang pour l'agglutination, la numération totale des leucocytes, et l'étalement du sang sur les lames sèches.

Il va sans dire que toutes les précautions secondaires étaient prises pour ne pas avoir dans les limites du possible, de variations accidentelles, dans l'état de la leucocytose, dues aux causes diverses qui peuvent la modifier.

C'est ainsi que, pour un même malade, les prises de

sang étaient toujours faites à la même heure et que, pour les malades traités par les bains froids, nous ne faisons la piqûre du doigt que deux heures après le bain. Toutes ces minuties sont indispensables pour avoir des résultats probants.

En essayant notre hématimètre sur des individus normaux, nous avons trouvé, en moyenne, le chiffre de 7000 leucocytes par millimètre cube. Nous avons donc adopté ce chiffre moyen comme la normale.

Quant au chiffre normal de pourcentage des polynucléaires, on sait que les chiffres donnés par les auteurs sont assez variables : Joly adopte 60 pour 100, Besançon 66 pour 100, Ehrlich 70 pour 100.

Aussi, pour ne tenir compte que des variations incontestables de la leucocytose et du chiffre des polynucléaires, nous n'admettrons, comme chiffres anormaux, que ceux au-dessous de 60 pour 100, ou au-dessus de 70 pour 100 polynucléaires, c'est-à-dire au-dessous de 4200 et au-dessus de 4900.

A notre grand regret, nous n'avons pu poursuivre l'étude des globules blancs d'après leurs granulations neutrophiles et basophiles, car sitôt l'étalement du sang fait, nous avons fixé nos lames à l'alcool-éther, et malgré les essais de fixation à la chaleur que nous avons fait ultérieurement, les lames déjà traitées par l'alcool, nous n'avons pu arriver à colorer les granulations neutrophiles ou basophiles. On sait, en effet, qu'Ehrlich conseille l'unique fixation par la chaleur des lames de sang, lorsqu'on veut les colorer ensuite avec sa solution triacide.

DE LA LEUCOCYTOSE

ET DES
VARIATIONS DES POLYNUCLÉAIRES
DANS LA FIÈVRE TYPHOÏDE

HISTORIQUE¹

Depuis longtemps déjà, et surtout en Allemagne, nombre d'auteurs se sont occupés de la numération des globules blancs pendant l'évolution de la fièvre typhoïde. Mais plus ces recherches remontent haut, plus les moyens d'investigation sont imparfaits, aussi faut-il arriver jusqu'à ces dernières années pour pouvoir tirer des conclusions dans lesquelles les causes d'erreurs soient réduites à leur minimum.

Trois périodes pourraient être distinguées dans l'évolution de ces recherches :

1^o Période de tâtonnements avec moyens d'investigation imparfaits ;

2^o Période d'étude de la leucocytose totale ;

3^o Période d'étude de leucocytose totale avec colorations et recherches qualitatives de ces mêmes globules blancs.

¹ Nous avons beaucoup emprunté pour cet historique à celui de la thèse de Martel (Lyon, 1899).

Virchow, en 1859, émet l'hypothèse¹ (inacceptable aujourd'hui) que dans les affections provoquant des lésions des organes glandulaires, et notamment dans la fièvre typhoïde, les leucocytes augmentent de nombre. Cette opinion, non personnelle, paraît s'appuyer sur des travaux d'Andral et d'Allen Thomson, travaux qui datent de 1839 et 1843.

Bourdon, en 1856, note aussi dans l'*Union médicale* cette augmentation, signalée ensuite par Duroziez (*Gazette des hôpitaux*, 1858), par Jaccoud, etc., etc.

Une autre cause d'erreur a pour origine un ouvrage de Boeckmann², souvent cité pour sa clarté et sa précision : « Dans les affections fébriles aiguës, le nombre des globules rouges est en raison inverse du degré de la température ; le nombre des globules blancs est, au contraire, proportionnel à ce même degré. » Mais l'auteur a examiné des cas de typhus récurrent et non de fièvre typhoïde, il se croyait probablement autorisé à cette généralisation par l'idée préconçue que dans les maladies infectieuses, seule la fièvre aurait une influence réelle sur la composition du sang.

Laptschinsky³, appuie ses recherches sur des observations cliniques personnelles de fièvre typhoïde, et trouve comme résultat une élévation presque constante du nombre des globules blancs au-dessus du chiffre

¹ Virchow, *Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiol. et pathol. Gewebelehre*, Berlin, 1859.

² Boeckmann, Ueber die quantit. Verhaeltnisse des Blutkörperchen in Fieber (*Arch. f. klin. Medic.*, Bd xxix).

³ Laptschinsky, Zur Pathologie des Blutes (*Centralblatt für die medic. Wissenschaften*, 1874).

normal. Ces conclusions, parues en 1874, ne résistent pas à la critique. En effet, l'auteur ne compte pas les globules blancs dans un volume donné de sang, mais il évalue seulement le nombre des leucocytes aperçus dans le champ du microscope. D'où l'on ne peut tirer aucune comparaison entre ses observations et les autres cas observés.

En 1875, nous arrivons avec Bonne à la période d'étude de la leucocytose totale.

Dans une thèse inspirée par Brouardel, Bonne rappelle le fait affirmé par Virchow, « que toute irritation des ganglions lymphatiques amenant la leucocytose, celle-ci doit se produire dans la dothiéntérie », et cherche à préciser à quelle période de la fièvre apparaît cette augmentation leucocytaire. Mais il n'appuie son dire que sur une seule observation, au cours de laquelle il fait cinq énumérations. La première, le sixième jour de la maladie, lui donne le chiffre énorme de 62.000 ; les deux jours suivants, chute brusque ; et enfin, le neuvième jour, disparition presque complète des leucocytes.

C'est d'après cette observation unique que l'auteur tire la conclusion suivante : « L'augmentation des leucocytes se fait remarquer au début de la maladie et au commencement de la convalescence. »

Halla, en 1883¹, va à l'encontre de Virchow ; sur quinze typhiques examinés et numérés aussi sérieusement que possible avec l'appareil de Hayem, conclut que l'élévation de la température n'amène pas toujours

¹ Halla, *Zeitschrift für Heilkunde*, 1883, B. d. IV.

une augmentation leucocytaire et que cette augmentation existât-elle, elle n'est pas parallèle à la courbe de température.

Tumas, en 1887¹, confirme ces données avec dix-huit nouvelles observations.

Monnot, en 1888², dans sa thèse faite sous les auspices du professeur Mayet, donne un cas de dothiéntérie où la courbe leucocytaire et la courbe thermique étaient parallèles.

Hayem³, en 1889, avance que dans la dothiéntérie le nombre des leucocytes diminue et peut descendre à 2000. Chez certains de nos malades nous sommes descendus à ce chiffre de 2000, mais nous ne voudrions pas soutenir que cette hypoleucocytose forte soit la règle générale, même dans les fièvres à formes prolongées.

Von Limbeck⁴, 1890, contrôle et admet les conclusions de Hayem; et déclare que plus la maladie est grave et longue, plus l'hypoleucocytose est accentuée.

Pick⁵, dans de nombreux cas examinés par lui, donne une hypoleucocytose variant de 3000 à 5000 leucocytes par millimètre cube.

¹ Tumas, Ueber die Schwankungen der Blütörperchenzahl, und des Hoemoglobingehaltes (*Arch. für klin. Medicin*, BD XLI).

² Monnot, th. de Lyon, 1888.

³ *Du Sang et de ses altérations anatomiques*, Paris, 1889.

⁴ Von Limbeck, Ueber entzündliche Leucocytose (*Prager med. Wochenschrift*, 1890).

⁵ Pick, Klinische Beobachtungen über die entzündliche Leucocytose (*Prager med. Wochenschrift*, 1890).

Orion¹ retrouve cette hypoleucocytose surtout marquée d'après lui, durant le premier septenaire.

Pée², Khétagouroff³ soutiennent la même thèse et les mêmes conclusions, hypoleucocytose constante dans la fièvre typhoïde.

En 1892, Rieder⁴ cite treize cas de fièvre typhoïde avec hypoleucocytose.

En 1893, Bieganski⁵ en cite trois avec faible hypoleucocytose.

Winternitz, le premier, fait ses numérations sur des malades traités par les bains froids; l'auteur note une augmentation de globules blancs, qu'il attribue à l'influence du traitement; ces conclusions ne sont pas admises par tous les auteurs; nos résultats, en général, plaident contre cette hypothèse; il est vrai que Winternitz ne donne pas, à notre connaissance, sa technique, et nous ne savons à quel moment il numère ses malades, et s'il ne s'est pas placé dans des conditions où l'influence du bain froid peut modifier le nombre des leucocytes.

A Rome, en 1894, Aporti et Radaeli⁶ suivent de

¹ Orion, De l'examen du sang, au point de vue du diagnostic des maladies aiguës (*Arch. de méd. militaire*, octobre 1890).

² Pée, *Untersuchungen ueber Leucocytose*, Berlin, 1900.

³ Khétagouroff, *Altérations du sang dans la fièvre typhoïde*, Saint-Petersbourg, 1891.

⁴ Rieder, *Beitrag zur Kenntniss der Leucocytose des Blutes*, Leiptzig, 1892.

⁵ Bieganski, *Leucocytose bei der Pneumonie* (*Deutsch. Archiv., für klin. Medicin*, BD LIII).

⁶ Aporti et Radaeli, compte rendu du 11^e congrès international des sciences médicales de Rome, 1894.

nombreux cas de fièvre typhoïde, où ils constatent, pendant la période d'état, une marche plus ou moins irrégulière de la leucocytose, mais augmentation constante et légère du nombre des globules blancs pendant la convalescence.

De plus (et nous avons plusieurs cas de ce genre), si une complication apparaît, ces auteurs constatent une hyperleucocytose marquée ; nos recherches concordent comme on le verra avec ces données.

Bonne, dans une thèse inspirée par Brouardel et Thoinot, en 1895, trouve une hyperleucocytose dans le premier septennaire, puis diminution brusque des leucocytes au moment de l'ulcération des plaques de Peyer, enfin, retour ascendant des globules blancs ; mais ces faits ne s'appuient que sur un seul cas, et l'on ne peut d'un cas unique conclure à la généralité.

Stienon, en 1896¹ dans de nombreux cas observés, donne comme constant le fait suivant : hyperleucocytose marquée vers la fin de la maladie et surtout de la convalescence. Comme on le verra dans nos conclusions, sur nos 18 cas, nous arrivons d'une façon presque absolue à une hypopolynucléose à la convalescence.

Stienon, cité plus haut, étudie de plus les rapports des différentes formes leucocytaires et, avec lui, nous arrivons à la troisième période dont nous avons parlé ; c'est-à-dire numération des différentes formes leucocytaires.

¹ Stienon, De la leucocytose dans les maladies infectieuses (*Annales de la Société des sciences méd. de Bruxelles*, t. V, f. 1 et 2, 1896).

Quatre phases existent pour Stienon, constituant l'évolution régulière de la fièvre typhoïde :

Première phase. — Les polynucléaires dépassent 80 pour 100.

Deuxième phase. — Les polynucléaires diminuent en suivant une courbe irrégulière.

Troisième phase. — Balance entre les polynucléaires et les mononucléaires (lymphocytes et mononucléaires). Apparition des éosinophiles.

Quatrième phase. — Les différentes espèces reviennent à la normale. Les éosinophiles seuls sont au-dessus.

Türk¹ cite cinq cas, très bien suivis et observés, où il note une diminution des leucocytes.

Curschmann² donne les mêmes conclusions.

Les mêmes résultats sont proclamés par Koelner³, notant toujours une hyperleucocytose très marquée dans les complications pneumoniques.

Enfin Blum⁴, tout dernièrement, en 1899, constate les mêmes résultats : diminution (sauf dans les complications), du nombre des leucocytes.

De ces faits on peut tirer deux conclusions précises :

¹ Türk, *Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei acuten Infections Krankheiten*, Wien, 1898.

² Curschmann, Abdominal typhus (*Encyclopédie de Nothnagel*, 1898.)

³ Koelner, Beitrag zur Kenntniss der Blutveraenderungen bei typhus abdominal (*Deutsch. Archiv für klin. Med.*, BD. LXI.)

⁴ Blum, Ueber leucopenische Blutbefunde bei Infections Krankheiten (*Wiener klin. Wochenschrift*, avril, 1899).

1^o Leucocytose indifférente, plutôt basse, au cours de la fièvre typhoïde normale.

2^o Hyperleucocytose brusque quand survient une complication.

Enfin, à Lyon, les recherches de MM. Lépine¹ et Lyonnet et de Martel² mettent surtout en évidence les deux faits suivants : 1^o hyperleucocytose favorable chez le chien dans le cas d'infection eberthienne suivie de guérison ; 2^o dans la fièvre typhoïde humaine, période d'hyperleucocytose (constante dans cinq cas) vers la fin de la période fébrile.

L'historique de la question que nous allons traiter ainsi posé, nous diviserons notre travail en trois chapitres.

Dans les deux premiers, nous rangerons nos observations en formes bénignes (chap. I), et en formes mortelles, compliquées, prolongées et à rechutes (chap. II).

Un troisième chapitre sera consacré à donner quelques généralités sur les rapports entre les variations de la leucocytose et celles du pouvoir agglutinant ; nous y joindrons quelques mots sur les applications au diagnostic et au pronostic.

¹ Lépine et Lyonnet, *Rev. de Méd.*, 99.

² Th. Martel, Lyon, 1899, *la Leucocytose dans la fièvre typhoïde*.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DE LA LEUCOCYTOSE DANS LES FORMES BÉNIGNES ET MOYENNES DE FIÈVRE TYPHOÏDE

Nous étudierons dans ce chapitre la marche parallèle de la leucocytose totale et de la polynucléose, comparée à la marche de la maladie et à celle de l'agglutination, uniquement dans les formes bénignes et moyennes de la maladie. Ces cas de fièvre typhoïde étant ceux où la guérison s'est faite dans les meilleures conditions, nous permettront d'établir les règles dans les formes qui se rapprochent le plus de la normale pathologique.

Ce n'est pas, en effet, aux formes compliquées, prolongées, mortelles, qu'il faut s'adresser pour cela ; chez elles, en effet, la lutte entre les défenses organiques et l'attaque infectieuse se fait, en général, avec des irrégularités et des oscillations qui ne permettent pas de saisir les processus normaux, leucocytaires ou autres, au moyen desquels l'organisme remporte la victoire.

L'étude de ces formes compliquées ne viendra qu'au chapitre II, comme complément de celle-ci.

Nous ne classons donc dans ce chapitre que les formes terminées par la guérison, qui sont sans incident anormal, et dont la durée ne dépasse guère quatre à

cinq septenaires ; au delà de ce terme, nous classons nos observations dans les formes prolongées.

Nous allons donner celles de ce chapitre en suivant l'ordre de durée de la maladie, en allant, par conséquent, des plus simples aux plus prolongées.

A propos de chacune d'elles, nous discuterons la marche de la leucocytose dans ses rapports avec les différents stades de la maladie, et avec la courbe agglutinante.

OBSERVATION I.

Typhoïdette — Hypoleucocytose de la convalescence.

G... Xavier, vingt-cinq ans. Entré le 12 décembre 1899, salle Saint-Augustin, n° 46, service de M. Bondet.

Maladies antérieures : Dysenterie ayant duré deux mois, lors d'un récent séjour en Afrique.

Affection actuelle a débuté il y a six jours, par : céphalée frontale et occipitale. Frissons, anorexie, diarrhée, pas de vomissements. Pas d'épistaxis. Transpirations, insomnies, vertiges.

Actuellement, malade abattu, dur d'oreille. Langue saburrale, rouge à la pointe. Abdomen météorisé, sensible, gargouillements dans la fosse iliaque droite. Rate normale. Taches rosées.

Aux poumons, quelques râles humides aux bases.

Au cœur, bruits réguliers mais sourds.

Pouls, tension faible. 80 pulsations.

T. = 39°7. Urines — Albumine.

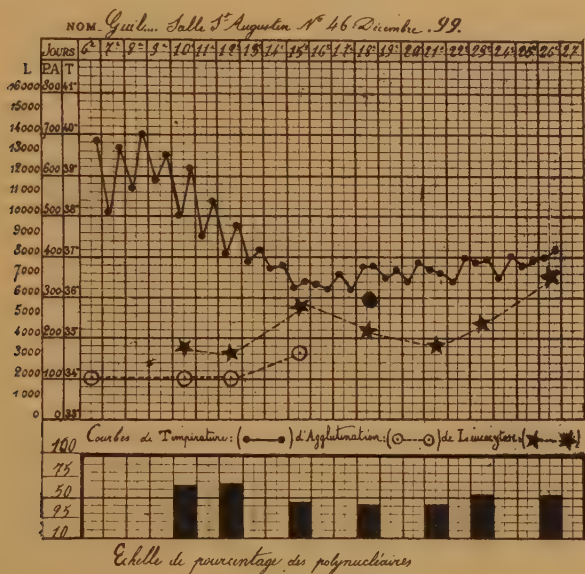
Pas de balnéation.

Le dixième jour. température baisse, langue humide, taches rosées, matité splénique moyenne.

P. A. = 1 p. 100.

Le 13^e jour, apyrexie, langue encore un peu blanche.

Le vingt-septième jour, le malade part guéri pour Long-chêne, où il fait une rechute de six jours.



Observation I. — Tracé I¹.

¹ Dans tous nos tracés on trouve : la courbe de température dont la graduation correspond à la colonne (T°).

La courbe d'agglutination (○—○) dont la graduation correspond à la colonne P. A. La courbe de leucocytose totale (★—★) dont la graduation correspond à la colonne L située sur la gauche des tracés.

On voit que l'intervalle d'un degré de température correspond à 100 de P. A. et 2000 de leucocytose totale.

L'échelle noire située au bas des tracés indique le pourcentage des polynucléaires au jour correspondant.

La hauteur de chaque ligne noire indique d'après la graduation située à gauche le nombre des polynucléaires pour 100 leucocytes.

Pour ne pas surcharger nos tracés nous n'y avons pas inscrit

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
Période de défervescence	7 ^e	39,7	100	»	»	»
	10	39,2	100	3.800	65	2.400
	12	37,8	100	3.000	66	1.900
Convalescence	16 ^e	Apyrexie	150	5.800	45	2.600
	18	»		4.200	42	1.700
	21	»		3.800	42	1.500
	24	»		4.600	54	2.500
	27	»		7.400	53	3.900

Tableau I. — Résumé de l'observation I.

Résumé :

Typhoïdette de douze jours de durée.

Courbe agglutinante : peu élevée pendant la période fébrile (1 pour 100) avec légère élévation au troisième jour d'apyrexie (1 pour 150).

Leucocytose totale : Hypoleucocytose pendant la défervescence et la convalescence, avec élévation relative le troisième jour d'apyrexie.

Retour progressif à la normale.

Pourcentage des polynucléaires : s'écarte peu de la normale pendant la défervescence ; s'abaisse notablement pendant la convalescence (jusqu'à 42 pour 100) pour revenir ensuite vers la normale.

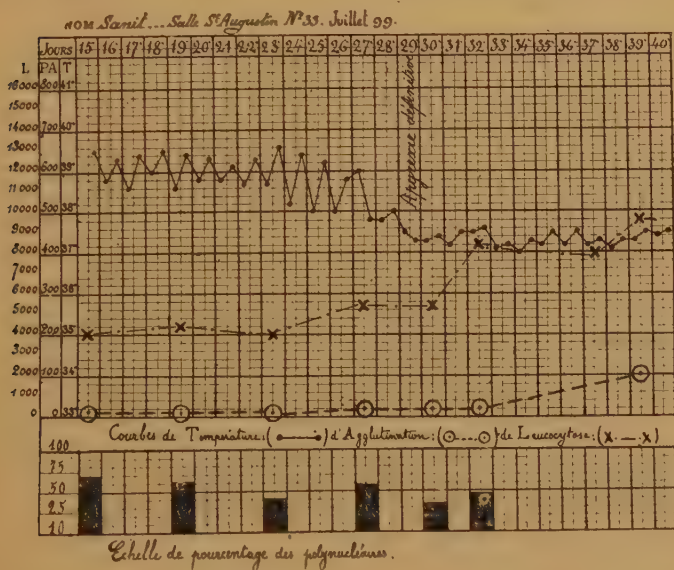
la courbe du total des polynucléaires (sauf dans les obs. IV et VII). Il est facile de la reconstituer d'après la leucocytose totale et le pourcentage. D'ailleurs, à chaque observat. est annexé le tableau comparé de T°, P. A., L. totale, polynucl. pour cent, polynucl. totaux.

OBSERVATION II

Fièvre typhoïde moyenne (29 jours). — Courbe agglutinante très basse. — Hypoleucocytose de la période d'état. — Hyperleucocytose de la convalescence.

S..., Jean, trente-cinq ans. Entré le 1^{er} juillet 1899. Salle Saint-Augustin, n° 33. Service de M. Bondet.

Début il y a quinze jours. — Céphalée, courbature, agitation nocturne. Pas d'épistaxis. Diarrhée depuis cinq jours.



Observation II. — Tracé II

État actuel. — Plus de céphalée. Faiblesse, anorexie, langue blanche au centre, rose sur les bords et à la pointe. Diarrhée abondante. Abdomen non ballonné, gargouillement dans la fosse iliaque droite, pas de douleur. Quelques taches rosées. Matité splénique de deux travers de doigt.

Poumons, quelques râles de bronchite.

Rien au cœur.

Un peu d'albumine.

Pouls, 100. Régulier, mou, dicrote.

T. = 39°5. L. = 4000. P. A. = 1 pour 10.

Traitement. — Bains froids.

Le 19^e jour, P. A. = 1 pour 10.

Le 24^e jour, muguet. État général bon. T. = 38°7.

Le 28^e jour, température descend. P. A. = 1 pour 20.

Le 33^e jour (3^e jour d'apyrexie. P. A. = 1 pour 20).

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
Période de défervescence	15 ^e	39°5	10	4.000	70	2.800
	19	39,5	10	4.200	63	2.800
	23	39 6	10	4.000	41	1.600
	27	39	20	5.800	59	3.200
Convalescence	30 ^e	37°4	20	5.800	35	1.900
	32	37,6	30	8.500	47	3.900
	37	37,3	»	8.000	»	»
	39	37,5	100	9.800	»	»

Tableau II. — Résumé de l'observation II.

En résumé :

Fièvre typhoïde bénigne, vingt-neuf jours de durée.

Courbe agglutinante uniformément basse.

Leucocytose. — Hypoleucocytose pendant toute la durée de la fièvre, élévation au moment de la défervescence, hyperleucocytose pendant l'apyrexie.

Pourcentage des polynucléaires. — S'abaisse considérablement au moment de l'apyrexie.

Polynucléaires restent constamment au-dessous de la normale avec des oscillations.

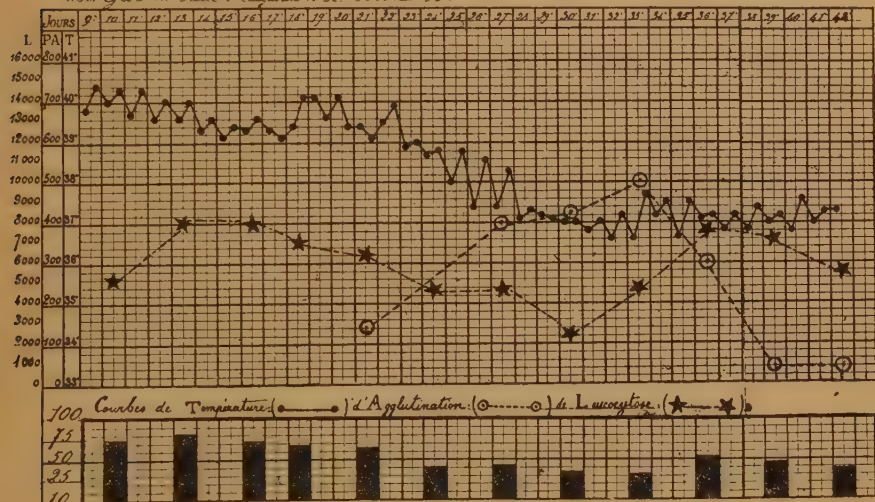
OBSERVATION III

Fièvre typhoïde moyenne. — Courbe agglutinante en clocher de la convalescence. — Hyperleucocytose de la période fébrile. — Hypoleucocytose de la convalescence.

G..., Régis, vingt et un ans. Entré le 28 octobre 1899. Salle Saint-Augustin, n° 32. Service de M. Bondet.

Pas d'antécédents personnels.

NOM Gax... Salle Saint-Augustin n° 32, octobre 99.



Echelle de pourcentage des polymorphonucléaires.

Observation III. — Tracé III.

Affection actuelle a débuté, il y a huit jours par : Céphalée, courbature, frissons. Diarrhée, pas d'épistaxis.

État actuel. — Céphalée légère. Abattement. Agitation la nuit. Langue blanche, rose à la pointe. Anorexie. Soif vive, pas de diarrhée. Pas de gargouillements, mais légère douleur dans fosse iliaque droite. Rate normale. Taches rosées douteuses. Pas de toux.

Au cœur, les bruits sont sourds.

Rien aux poumons. P. = 88, dicrote.

Pas d'albumine.

T. = 39°9.

Le 13^e jour, bon état. P. = 100. Langue sèche. Taches rosées.

Le 27^e jour, bon état général, fièvre baisse autour de 38 degrés.

P. = 72. P. A. = 1 pour 100.

Presque tous les grands mononucléaires et quelques polynucléaires ont leur protoplasma coloré en lilas.

Le 29^e jour, apyrexie. Le malade est en pleine convalescence. P. = 100. Langue dépouillée à la pointe. Au cœur, le premier bruit est prolongé. Encore quelques petites taches rosées.

Le 40^e jour, le malade sort de l'hôpital.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
Période de défervescence	10 ^e	40°3	»	5.800	74	4.200
	13	40	»	8.300	81	6.700
	16	39,6	»	8.000	72	5.700
	18	40,1	»	7.200	69	4.900
	21	39,1	150	6.600	65	4.200
	24	38,8	»	4.400	41	1.800
	27	38,3	400	4.800	42	2.000
Convalescence	30 ^e	37°1	400	2.400	35	800
	33	37,7	500	4.800	32	1.800
	36	37	300	7.600	52	3.900
	39	37,3	10	7.600	46	3.300
	42	37,3	50	5.800	48	2.200

Tableau III. — Résumé de l'observation III.

En résumé :

Fièvre typhoïde moyenne, vingt-huit jours de durée.

Leucocytose. — Hyperleucocytose légère pendant le troisième septennaire.

Hypoleucocytose très marquée les premiers jours de l'apyrexie.

Polynucléaires. — Pourcentage au-dessus de la normale pendant une partie de la période fébrile, s'abaisse considérablement (35 pour 100), au moment de l'apyrexie.

Polynucléaires. — Le nombre absolu est au-dessus de la normale pendant toute la période fébrile et très au-dessous pendant la convalescence.

La courbe agglutinante s'élève considérablement au moment précis où s'abaisse le nombre des leucocytes.

OBSERVATION IV

Fière typhoïde bénigne (29 jours). — *Courbe agglutinante très basse.* — *Hyperleucocytose de toute la période fébrile.*

F..., Auguste, trente-trois ans. Entré le 20 juillet 1899. Salle Saint-Augustin, n° 44. Service de M. le professeur Bondet. Aurait eu la fièvre typhoïde en 1876.

Actuellement, début il y a neuf jours; céphalée, faiblesse, pas d'épistaxis.

État actuel. — Agitation diurne. Diarrhée. Vomissements. Anorexie, soif vive. Langue sèche, un peu saburrale. Abdomen tendu, douloureux partout à la palpation. Pas de gargouillement; matité splénique de deux travers de doigt.

Rien aux poumons. Rien au cœur. T. = 40°5.

Traitement. — Bains froids.

Le 11^e jour (22 juillet), toujours pas de taches rosées. P. A. = 1 pour 50.

Le 14^e jour, P. A. = 1 pour 80.

Le 18^e jour, bon état général. P. A. = 1 pour 20. L. = 11.300.

Le 22^e jour, température au-dessous de 39 degrés. Bon état général. P. A. = 1 pour 20. L. = 10.300.

Le 25^e jour, muguet. Température entre 38 et 39 degrés.

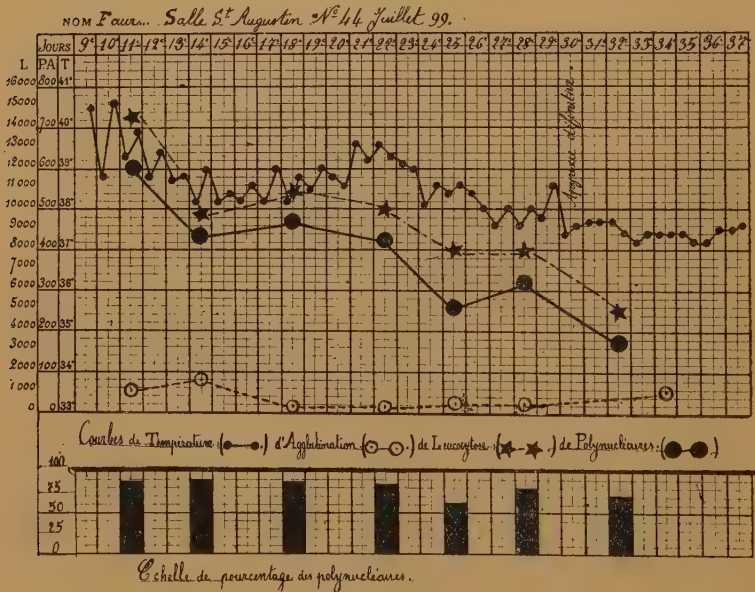
Le 28^e jour, le muguet disparaît

Le 32^e jour (3^e jour d'apyrexie). L. = 4800.

Le 34^e jour, P. A. = 1 pour 50. L. = 5400.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
Période de défervescence	11 ^e	39°9	50	14.000	88	12.300
	14	39	80	10.000	89	8.900
	18	38,9	10	11.000	88	9.600
	22	39,6	10	10.000	84	8.400
	25	38,9	10	8.000	63	5.040
	28	38	10	6.000	80	6.400
Convalescence	32 ^e	33°4	50	5.000	71	3.500

Tableau IV. — Résumé de l'observation IV.



Observation IV. — Tracé IV¹.

¹ Dans ce tracé, le signe (●—●) indique la courbe des polymynucléaires totaux.

En résumé :

Fièvre typhoïde bénigne (29 jours de durée).

Leucocytose totale. — *Pourcentage des polynucléaires et chiffre absolu de ceux-ci*, sont très élevés pendant toute la période fébrile et s'abaissent au moment de l'apyrexie.

La courbe agglutinante reste peu élevée pendant toute la maladie.

OBSERVATION V

Typhoïdette avec complication de la convalescence. — *Courbe agglutinante en clocher de la convalescence.* — *Hypoleucocytose, surtout à la convalescence.*

S..., Léon-Joseph, vingt-quatre ans. Entré le 9 novembre 1899. Salle Saint-Augustin, n° 26. Service de M. Bondet.

Antécédents. — Fièvre muqueuse il y a deux mois et demi.

Début de la maladie actuelle il y a huit jours. Céphalée, anorexie, coliques, diarrhée. Rachialgie. Epistaxis. Toux légère, pas d'expectoration.

État actuel. — Bon état général, pas d'abattement. Langue étalée, humide, un peu blanche. Abdomen un peu saillant, non douloureux. Léger gargouillement dans la fosse iliaque droite. Une tache rosée, Matité splénique, deux travers de doigt.

Rien au cœur. Pouls fort, ample, 84 pulsations.

Aux poumons, des deux côtés, râles ronflants et sibilants, pas d'expectoration. T. = 39°2. Urines = albumines.

Traitement. — Bains froids.

Le 12^e jour, langue blanche sans enduit. P. A. = 1 pour 80.

Le 15^e jour, bon état général, apyrexie. Langue humide. Ventre souple. P. = 90. Du 15^e au 21^e jour, apyrexie.

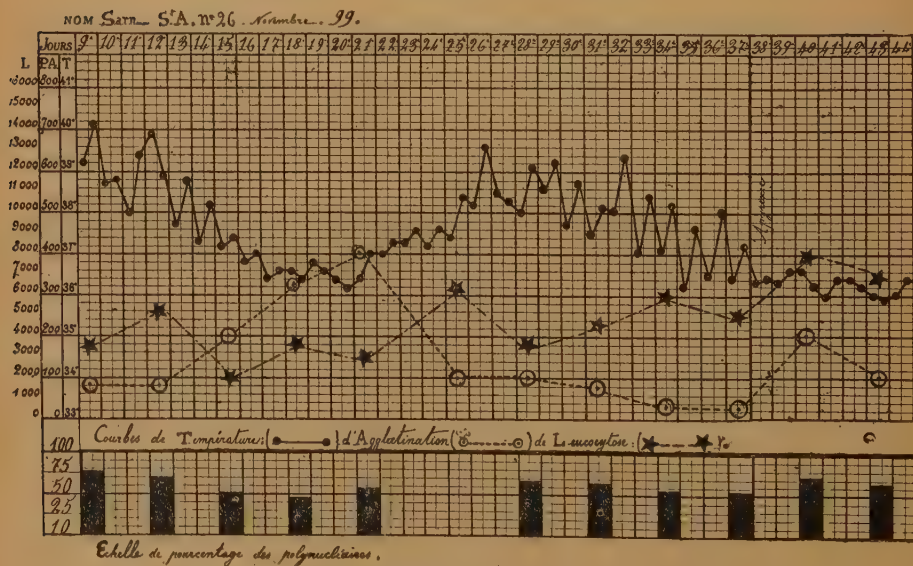
Le 26^e jour, élévation de la température, mais pas de rechute vraie ; cette élévation thermique est due à un abcès dentaire.

Le 32^e jour, la température persiste, 39°3. Bon état général.

Le 37^e jour, apyrexie définitive.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
Période de défervescence	9 ^e	40°	80	3.400	76	2.680
	12	39,9	90	5.000	70	3.500
	15	37,4	200	2.000	51	1.000
Convalescence avec complication (abcès)	18 ^e	36°6	300	3.400	48	1.600
	21	37	400	3.000	48	1.700
	25	38	130	6.200	»	»
	28	39	100	3.400	67	2.200
	31	38,1	80	4.200	56	2.800
	31	38,2	10	6.000	58	3.400
	37	37,2	10	4.800	55	2.600
	40	36,8	200	7.800	72	9.600
	44	35,8	100	7.000	63	4.400

Tableau V. — Résumé de l'observation V.



Observation V. — Tracé V.

En résumé :

Typhoïdette. — Quinze jours de durée, puis nouvelle période fébrile de treize jours de durée, sans signe de rechute, et causée par un abcès dentaire.

Leucocytose totale. — Hypoleucocytose durant toute la première période, avec abaissement très marqué à la convalescence.

Pendant la complication : Oscillation, puis retour progressif vers la normale.

Polynucléaires. — Marche parallèle à celle de la leucocytose, avec pourcentage élevé pendant la première période fébrile. Hyperpolynucléose à la fin de la seconde période fébrile.

La courbe agglutinante présente son maximum le vingt et unième jour, où il y a apyrexie et hypoleucocytose très marquée.

OBSERVATION VI

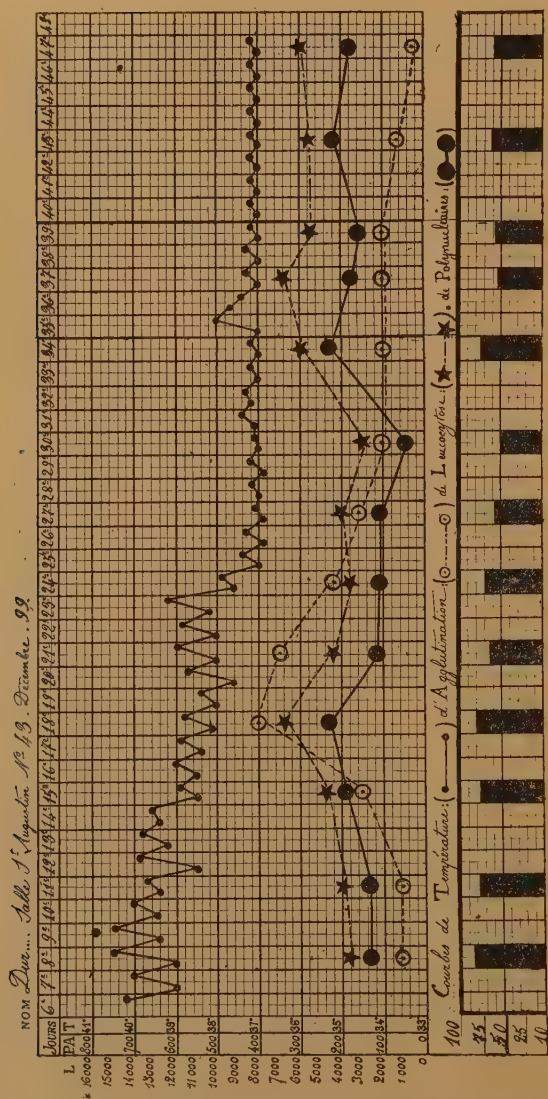
Fèvre typhoïde bénigne (25 jours). Marche parallèle des courbes d'agglutination, de leucocytose et des polynucléaires avec clocher lors de la défervescence et abaissement à la convalescence.

D... Jacques, vingt-sept ans, entré le 8 décembre 1899, salle Saint-Augustin, n° 42, service de M. Bondet.

Antécédents : Scarlatine il y a dix ans, sans complications rénales; il y a un an, chancre induré au niveau du sillon balano-préputial.

Affection actuelle a débuté il y a quatre jours. Courbature, frissons, céphalée frontale, anorexie, pas de diarrhée, pas

d'épistaxis, toux fréquente, expectoration purement muqueuse.



Actuellement : conjonctives et gorge rouges, Douleur à la

pression des globes oculaires. Pas de météorisme abdominal. Gargouillement dans la fosse iliaque droite. Rate normale. Les bruits du cœur sont un peu accélérés mais réguliers.

Pouls ample, fort, 96 pulsations.

Aux poumons, rien à l'auscultation. T. = 40°2.

Urines, pas d'albumine.

Traitement. Le malade refuse les bains. Sulfate de quinine.

Le huitième jour, T. = 40°5. Hyperpolynùcléose forte.

Le dixième jour, taches rosées nettes sur le thorax. Grosse rate. Langue typhique. Abdomen météorisé. Gargouillements dans la fosse iliaque droite.

Le dix-huitième jour, la température a légèrement baissé. Bon état général. Langue dépouillée, humide. Taches rosées nombreuses. P. A. = 1 pour 400.

Le vingt-cinquième jour (premier jour d'apyrexie). Langue bonne, pas de muguet. Bon état général. P. = 64. Rate encore grosse.

Le trante-quatrième jour, très bon état général. P. A. = 1 pour 100. L. = 6000.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
Période de Défervescence	8 ^e	40°5	50	3.600	84	3.000
	11	39,7	50	3.800	77	2.900
	15	38,9	150	4.600	76	3.600
	18	38,8	400	5.800	80	4.600
	21	39	350	4.200	64	2.600
	24	37,8	200	3.400	70	2.500
Convalescence	27	38,1	200	4.000	58	2.300
	30	37,1	150	3.000	50	1.500
	34	37,2	100	6.000	74	4.400
	39	37,2	100	6.800	54	3.600
	39	37,2	100	5.400	57	3.000
	43	37,2	80	8.000	62	4.800
	47	37,2	50	6.000	60	3.600

Tableau VI. — Résumé de l'observation VI.

Cette observation est extrêmement importante, car elle n'a pas été soignée par les bains froids, c'est la seule de ce genre que nous ayons pu observer.

En résumé :

Fièvre typhoïde bénigne. — Vingt-cinq jours de durée.

Courbe agglutinante en clocher, avec maximum pendant les derniers jours de la fièvre.

Leucocytose totale et le chiffre des polynucléaires suivent une marche absolument parallèle :

Hypoleucocytose tout le temps de la maladie, mais plus marquée pendant le premier septennaire, avec élévation jusqu'à la normale, le dix-huitième jour, jour où l'agglutination atteint son maximum ; puis, descente rapide pendant les derniers jours de fièvre et abaissement très marqué jusqu'au sixième jour d'apyrexie. A partir de ce moment, les deux courbes remontent vers la normale.

Pourcentage des polynucléaires. — Très élevé pendant la période fébrile, s'abaisse surtout comme les courbes précédentes, les premiers jours de l'apyrexie.

OBSERVATION VII

Fièvre typhoïde bénigne (19 jours). Courbe en clocher du P. A. Hypoleucocytose de la convalescence. Maximum 400 le dix-neuvième jour.

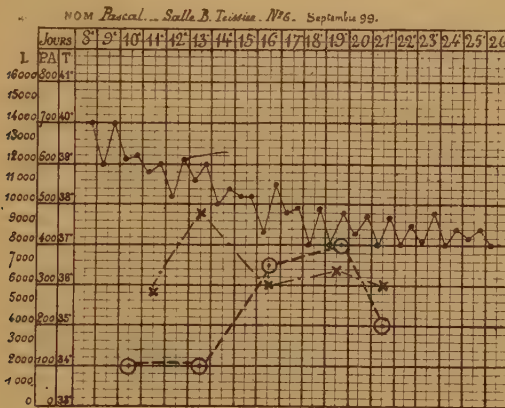
Salle B. Teissier, n° 6. Service de M. le professeur Bonnet.

Pascal., Madeleine. Entrée le 23 septembre 1899.

Rougeole dans l'enfance.

Début il y a huit jours, céphalée, frissons, courbature, constipation, douleur abdominale.

Etat actuel : céphalée. Surdité légère. Agitation nocturne. Anorexie, diarrhée légère. Langue blanche, rose à la pointe. Le ventre n'est plus douloureux, pas de ballonnement, pas de gargouillement dans la fosse iliaque droite. Pas de taches rosées.



Observation VII. — Tracé VII.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
Période de défervescence	11 ^e	39°	100	5.800	59	3.400
	13	39	100	9.800	66	6.400
	16	38,5	350	6.000	48	2.880
Convalescence	19 ^e	37°8	400	6.400	45	2.880
	21	37,5	200	6.000	55	3.300

Tableau VII. — Résumé de l'observation VII.

Matité splénique nette 5 travers de doigt.

Rien aux poumons. Rien au cœur.

Urines normales. $T^{\circ} = 40$ degrés.

Traitement : bains froids.

Le dixième jour, (25 septembre) bruits du cœur sourds, on sent mal la pointe $T^{\circ} = 39^{\circ}, 1$. P. A. = 1 pour 100.

Le onzième jour, une tache rosée douteuse. L. = 5800.

Le treizième jour, pas de diarrhée. La température oscille au-dessous de 39 degrés. P. A. = 1 pour 100. L. 9400.

Le seizième jour, bon état général. Température autour de 38 degrés. P. A. = 1 pour 350. L. = 6000.

Le dix-neuvième jour, la malade va bien. P. A. = 1 pour 100. L. = 6600.

Le vingt-et-unième jour, P. A. = 1 pour 200. L. = 6000.

Convalescence régulière : légère angine.

En résumé :

Typhoïdette (dix-neuf jours de durée).

Courbe agglutinante avec clocher au moment de l'apyrexie.

La courbe de leucocytose s'élève au-dessus de la normale lors de la défervescence, puis s'abaisse au moment de l'apyrexie.

Les polynucléaires s'élèvent également au-dessus de la normale à la défervescence, pour descendre très bas lors de l'apyrexie, leur pourcentage ayant beaucoup diminué à ce moment.

OBSERVATION VIII

Fièvre typhoïde moyenne (34 jours). Courbe du P. A. avec maximum au trentième jour. 1 pour 400. Hypoleucocytose du début, puis hyperleucocytose et abaissement considérable à la convalescence.

Th... Antoine, seize ans, entre le 15 novembre 1899, salle Saint-Augustin, n° 1, service de M. Bondet.

Antécédents : Rougeole. Faux-croup. Bronchite. Scarlatine au mois de février dernier, sans complications rénales.

Début de la maladie il y a trois semaines, par coliques, diarrhée abondante, céphalée frontale et occipitale.

Etat actuel. Anorexie, vomissements alimentaires, toux, pas de dyspnée, pas d'épistaxis, légère surdité des deux oreilles avec bourdonnements. Etat général bon, pas de prostration, intelligence parfaite; langue un peu sèche et blanche, rouge sur les bords. Petites ulcérations sur les piliers antérieurs du voile du palais. Abdomen météorisé, sensible à la pression, gargouillements dans la fosse iliaque droite, rate grosse. Pas de taches rosées.

Cœur, bruits rapides, premier bruit légèrement assourdi.

Pouls régulier, rapide, 120 pulsations, non dicrote. Tension faible. Aux poumons, des deux côtés, quelques râles sibilants.

T. = 40°6 le soir de l'entrée.

Urines, pas d'albumine.

Traitement : bains froids.

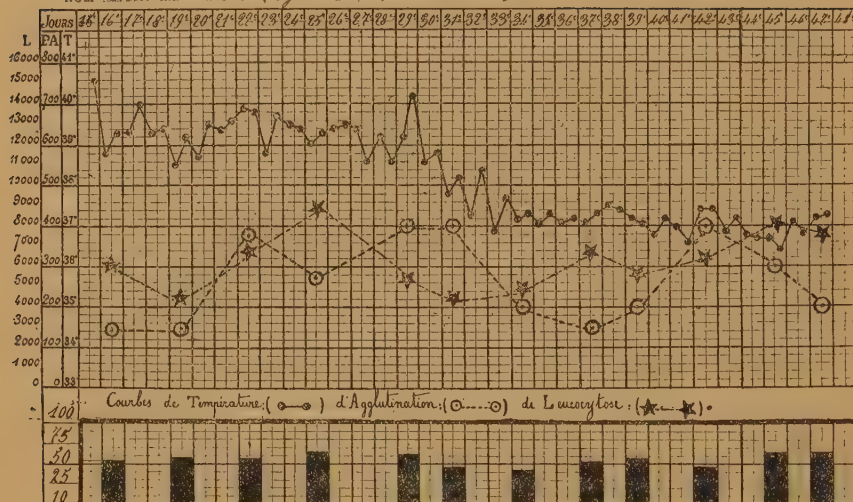
Le vingt-neuvième jour. T. = 40°2; maximum du P. A. = 1 pour 400.

Le trente-quatrième jour (premier jour d'apyrexie), P. A. = 1 pour 100. L. = 4400.

Etat général, bon.

Le trente-septième jour, bon état général: P. = 120; langue humide et dépouillée, souffle extra-cardiaque inconstant, gargouillements sans douleurs dans la fosse iliaque droite. P. A. = 1 pour 150. L. = 6400.

NOM *Chion* Salle *S^e Augustin* N° *46* Novembre *29*.



Echelle de pourcentage des polymorphes.

Observation VIII. — Tracé VIII.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
Période de défervescence	16 ^e	39°3	150	6.000	54	3.200
	19	39,2	150	4.200	57	2.300
	22	39,9	350	6.800	56	3.800
	25	39,1	350	8.800	64	5.400
	29	40,1	400	5.200	61	3.100
	31	38,2	400	4.200	46	1.900
Convalescence	34 ^e	37°3	200	4.800	43	2.000
	37	37,3	150	5.500	51	3.300
	39	37	200	5.800	56	3.200
	42	37,4	400	5.200	50	3.100
	45	37,2	300	7.400	62	4.700
	47	37,1	200	7.800	59	4.600

Tableau VIII. — Résumé de l'observation VIII.

En résumé :

Fièvre typhoïde moyenne (trente-trois jours de durée).

Courbe agglutinante assez élevée à partir du vingt-deuxième jour, mais avec défaillance au vingt-cinquième et nouveau clocher lors de l'apyrexie.

La leucocytose totale, abaissée au-dessous de la normale les quinzième et dix-huitième jours, s'élève ensuite au-dessus de la normale pour redescendre enfin au moment de la défervescence.

Les polynucléaires, dont le pourcentage reste constamment peu élevé, s'abaissent surtout au moment de la défervescence (40 pour 100 et 1900 polynucléaires).

Résumons maintenant toutes ces données dans l'ensemble de nos huit fièvres typhoïdes bénignes ;

En envisageant la leucocytose et l'agglutination d'abord à la période d'état de la maladie (période fébrile) puis à la période de convalescence.

I. PÉRIODE D'ÉTAT des formes bénignes.

1^o *Leucocytose totale*.— Sur 7 cas¹ nous n'en avons que deux ayant présenté de l'Hyperleucocytose totale tout le temps de la période d'état (obs. III et IV).

Dans 4 cas nous avons une hypoleucocytose marquée mais avec relèvement de la courbe vers la fin de la période fébrile ; 2 de ces 4 cas ont une élévation au-dessus

¹ Dans notre observation I, nous n'avons pas l'étude de la leucocytose à la période d'état, elle ne figurera donc pas ici.

de la normale (obs. VII et VIII), 2 autres n'ont qu'une élévation relative, qui n'atteint ou ne dépasse pas la normale (obs. V et VI); dans un seul cas nous avons une hypoleucocytose constante tout le temps de la maladie (obs. II).

En somme, nous avons : deux fois une hyperleucocytose constante. Dans un seul cas, très élevée (observ. IV) et dans un seul autre une hypoleucocytose constante (obs. II) ; chez les autres il y a hypoleucocytose avec relèvement absolu ou relatif de la courbe à la fin de la période fébrile.

2° *Pourcentage des polynucléaires.* — Ce pourcentage ne s'écarte guère de la normale dans un cas (observ. VII), s'élève au-dessus de la normale dans quatre cas (obs. III, IV, V et VI), n'est abaissé que dans deux cas (obs. II et VIII).

En somme, le nombre des polynucléaires par rapport à la totalité des leucocytes est rarement abaissé (deux cas sur sept) et souvent est au-dessus de la normale.

Il s'ensuit que la diminution du nombre des leucocytes porte surtout, étant donné l'hypoleucocytose totale, sur les lymphocytes et mononucléaires. Dans les cas où le pourcentage des polynucléaires est très élevé, c'est presque uniquement sur les autres éléments que porte l'hypoleucocytose.

Mais, comme nous avons vu que le chiffre total des leucocytes est, en général, diminué dans des proportions considérables, nous allons voir que le chiffre total des polynucléaires est très souvent abaissé et suit dans sa forme générale la courbe leucocytaire.

3° *Polynucléose* : Nous avons donc un abaissement

de la polynucléose très marqué et constant dans deux cas (obs. II et V).

Dans deux cas seulement nous avons au contraire une hyperpolynucléose constante et très marquée, surtout dans le second septennaire de la maladie (obs. III et IV).

Dans tous les autres cas, l'abaissement de la polynucléose est marqué pendant une période plus ou moins longue de maladie, mais fait place, dans les derniers jours de la période fébrile, à une élévation absolue des polynucléaires (obs. VII et VIII), ou relative (obs. V et VI).

II. PÉRIODE DE DÉFERVESCENCE. — Nous réunissons ici les derniers jours de la défervescence et la période de convalescence proprement dite, car il est difficile d'établir une limite absolue entre ces deux périodes, et les phénomènes très nets et constants que nous allons enregistrer, tantôt se passent en pleine apyrexie, et tantôt débudent les tout derniers jours d'abaissement de la fièvre :

1^o *Leucocytose totale*. — Nous ne constatons l'élévation de celle-ci à la convalescence, que dans un seul cas sur huit (obs. II), celui précisément où il y avait hypoleucocytose et hypopolynucléose constantes pendant la période d'état.

Dans tous les autres cas nous avons un abaissement plus ou moins marqué, souvent très accentué de la leucocytose totale. Ex : 2400 dans l'observation III, 3000 dans les observations V et VI, 3800 dans l'observation I, 4000 dans l'observation VIII, 6000 dans l'observation VII, etc.

Dans un cas (obs. I) la leucocytose subit une légère élévation les tout premiers jours de l'apyrexie, sans atteindre cependant la normale, et pour baisser ensuite de la façon ordinaire.

La durée de cette hypoleucocytose, est ordinairement de plusieurs jours (cinq à dix jours selon les cas) son minimum s'effectue à une date d'ailleurs variable de la période apyrétique; quelquefois (obs. VIII) dans les deux derniers jours de la défervescence.

Cette hypoleucocytose se constate même dans les cas où il y a eu hyperleucocytose pendant la presque totalité de la période fébrile (obs. III et IV).

2° *Pourcentage des polynucléaires.* — De même que la leucocytose totale, le nombre relatif des polynucléaires s'abaisse considérablement les premiers jours de la convalescence, quelle qu'ait été sa valeur pendant la fièvre.

Cet abaissement est à peu près parallèle à celui de la leucocytose totale, mais quelquefois proportionnellement peu accusé (obs. III et VIII); nous n'avons qu'une exception, c'est l'observation II, où le pourcentage diminue alors que la leucocytose s'élève. Dans l'observation IV, le pourcentage est encore supérieur à la normale le troisième jour d'apyrexie, mais il est abaissé par rapport aux jours précédents, et nous aurions probablement constaté un abaissement encore plus grand si nous avions pu poursuivre l'étude de cette convalescence

3° *Polgnucléose.* — De ce que nous venons de dire (abaissement de la leucocytose totale et du pourcentage des polynucléaires), il découle nécessairement que

le chiffre absolu des polynucléaires s'abaisse considérablement pendant les premiers temps de la convalescence.

Nous constatons à ce moment les chiffres les plus bas, souvent bien plus bas que ceux constatés pendant la période fébrile, même s'il y a eu hypoleucocytose et hypopolynucléose à ce moment. Ex. : 1500 polynucléaires dans l'observation VI, 1700 dans l'observation I, 1900 dans l'observation VIII, 1000 dans les observations III et V.

La durée de cette hypopolynucléose absolue est à peu près la même que celle de l'hypoleucocytose de la convalescence.

III. RETOUR A LA NORMALE. — Dans tous les cas que nous avons observés, au bout d'un certain nombre de jours d'apyrexie, à la période d'hypoleucocytose succède une période de retour progressif à la normale.

La leucocytose totale revient rapidement autour de 7000, en un laps de temps qui varie autour de huit à dix jours, quelquefois plus, rarement moins.

Le nombre des polynucléaires s'élève en même temps pour revenir à la normale. Dans certains cas même (observations V et VIII), le nombre des polynucléaires s'élève assez notablement au-dessus de la normale. Cette hyperpolynucléose semble tenir tantôt à une élévation du pourcentage des polynucléaires, tantôt à l'élévation de la leucocytose totale avec pourcentage normal.

En résumé, si nous tenons compte de l'ensemble des données de ce chapitre, il nous semble qu'on peut en dégager surtout les faits suivants :

C'est d'abord et surtout l'abaissement constant et notable de la leucocytose totale et de la polynucléose pendant les premiers jours de la convalescence. C'est là un fait qui, croyons-nous, n'avait pas encore été observé et dont la constance nous semble digne du plus grand intérêt.

Un autre fait intéressant est celui de l'augmentation relative des polynucléaires pendant la période fébrile ou tout au moins pendant une période de celle-ci. La lecture des échelles de pourcentage des polynucléaires qui figurent sur nos tracés montre en effet que, dans la plupart des cas, il y a conservation (un cas), ou augmentation (cinq cas) du pourcentage des polynucléaires, et que par conséquent l'hypoleucocytose qui se constate pendant la plus grande partie de la maladie porte surtout sur les lymphocytes et les mononucléaires. Enfin, un dernier point qui nous paraît confirmer notamment les recherches de Lyonnet et Martel, c'est une élévation plus ou moins marquée, relative ou absolue de la leucocytose totale et des polynucléaires, à un certain moment de la maladie qui se trouve généralement vers la fin de la période fébrile (obs. VI, VII, VIII), ou un peu avant (III), ou un peu après, quelquefois se poursuivant jusque dans les premiers jours de la convalescence (obs. II). Mais pour ce qui regarde ce dernier point, il n'y a rien d'absolu. Cette élévation de la leucocytose peut être tout à fait relative, et ne pas atteindre le chiffre normal. Nous n'avons de l'hyperleucocytose vraie, et, partant, d'hyperpolynucléose que dans les observations VII, VIII et III. Dans les autres cas, cette augmentation leucocytaire est

toute relative et n'atteint même pas la normale (obs. II, V et VI). Dans ces derniers cas, il y a donc de l'hypoleucocytose et hypopolynucléose tout le temps de la maladie.

Nous ne voulons d'ailleurs, ici, indiquer que les grandes lignes, et d'après ces cas que nous avons observés. En réalité, et pour ce qui concerne l'hyperleucocytose de la période fébrile, on peut voir tous les extrêmes et tous les intermédiaires.

C'est ainsi que dans l'observation IV nous avons une hyperleucocytose totale et polynucléaire assez élevée durant toute la maladie. Au contraire, dans l'observation II, nous avons une hypoleucocytose totale et polynucléaire, très marquée tout le temps de la fièvre.

Aussi, tandis que dans le premier cas la leucocytose et le chiffre des polynucléaires descend d'une façon progressive vers la normale pendant la période d'état, dans l'autre, il y a au contraire élévation progressive vers cette normale pendant la même période ¹.

¹ Ce qu'il y a de plus intéressant, c'est que les deux malades concernant ces cas extrêmes ont été observés tous deux ensemble, dans la même salle, la même période de l'année, avec le même traitement et par un même observateur, ce qui supprime toute cause accidentelle d'erreur.

CHAPITRE II

FORMES MORTELLES COMPLIQUÉES PROLONGÉES A RECHUTE

Nous allons étudier dans le chapitre II, par opposition aux formes bénignes du chapitre I, les fièvres typhoïdes où, au contraire, la marche a été plus ou moins irrégulière, et dans lesquelles nous ne pouvons espérer trouver une marche régulière de la leucocytose.

§ I. **Formes mortelles**

Nous n'avons que deux cas de mort dans nos dix-huit observations. Dans l'une la terminaison fatale a été due en grande partie aux complications (obs. XI). Nous en parlerons au chapitre des complications.

L'autre concerne un cas de mort survenu, chose rare, au cours d'une chute dans un cas de dothiènement adynamique, sans qu'on ait constaté aucune complication ni pendant la vie, ni par l'autopsie.

L'intérêt de ce fait porte sur plusieurs points, d'abord le peu d'élévation et l'abaissement de la courbe agglutinante¹.

¹ Cette observation est empruntée en partie à la thèse de Dumaine, où l'on discute l'importance de l'abaissement de ce pouvoir agglutinant dans les formes mortelles.

La leucocytose a présenté la marche suivante. Hypo-leucocytose marquée au début de la première atteinte et de la rechute de la fièvre typhoïde, puis, dans les deux cas, élévation rapide : au-dessus de la normale lors de la convalescence (33^e jour) et jusqu'à la normale seulement dans les derniers jours qui précédèrent la mort. Quant au pourcentage des polynucléaires, qui n'a malheureusement pu être recherché que dans la rechute, il est resté assez élevé, dépassant constamment 80 pour 100, et la polynucléose totale a atteint constamment des chiffres fort au-dessus de la moyenne.

Ou serait donc tenté de penser, d'après ce cas, que l'hyperleucocytose et l'hyperpolynucléose, constantes au cours d'une rechute, sont d'un mauvais pronostic.

Mais ce cas étant unique, nous ne pouvons l'établir d'une façon absolue.

OBSERVATION IX

Fièvre typhoïde très grave. Rechute. Mort au 54^e jour.

Courbe basse et progressivement descendante du P. A.

M..., Antoine, vingt-neuf ans. Entré le 1^{er} juillet 1899. Salle Saint-Augustin, n° 31. Service de M. Bondet.

Début il y a vingt et un jours, céphalée, frissons, courbature, diarrhée. Alité depuis quinze jours. Pas d'épistaxis.

État actuel. — Très abattu. Facies typhique. Diarrhée persiste. Langue sèche. Ventre ballonné, un peu douloureux dans la fosse iliaque droite, gargouillement.

Taches rosées. Matité splénique nette.

Rien aux poumons, rien au cœur.

Beaucoup d'albumine.

Pouls régulier, ample = 80. T. = 39°3.

Traitement. — Bains froids.

Le 22^e jour (2 juillet), P. A. = 1 pour 100.

Le 26^e jour, un peu de délire nocturne.

P. A. = 1 pour 100. L. = 2000.

Le 33^e jour, la température descend.

Le 36^e jour, apyrexie. Plus d'albumine.

Le 39^e jour, le malade a rechuté depuis deux jours. T. = 38°6.

Le 42^e jour, la température redescend. P. A. = 1 pour 50.

L. = 7800.

Le 45^e jour, P. A. = 1 pour 20. L. = 8600.

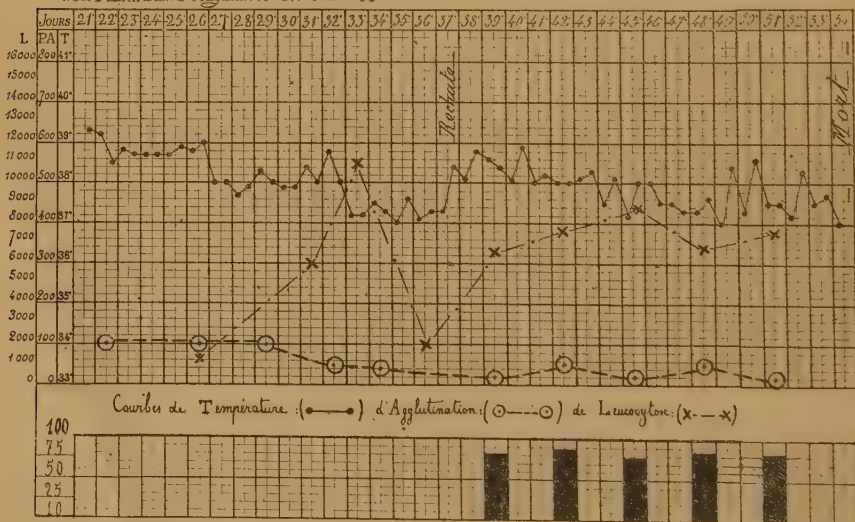
Le 48^e jour, T. = 37°3.

Le 51^e jour, P. A. = 1 pour 20. L. = 7200.

Le 54^e jour, mort.

Autopsie. — Intestin : 1^o Cicatrices de lésions guéries ;
2^o Poussée en pleine évolution.

NOM Min... Salle St-Augustin. N° 31. Juillet 99.



Echelle de pourcentage des polymorphes

Observation IX. — Tracé IX.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
Période de défervescence	22 ^e	39 ^o 2	100	»	»	»
	26	39	100	1.200	»	»
	29	38,3	100	»	»	»
	32	38,9	50	»	»	»
Convalescence	34 ^e	37,5	40	»	»	»
	36	37,3	»	2.000	»	»
Rechute et mort	39 ^e	38,6	10	6.500	83	5.300
	42	38	50	7.800	88	6.800
	45	38	10	8.600	79	6.700
	48	37,6	50	6.800	84	5.700
	51	37,5	10	7.600	82	6.390

Tableau IX. — Résumé de l'observation IX.

§ II. Formes compliquées.

1° *Complications.* — Nous avons observé trois sortes de complications diverses dans nos cas de fièvre typhoïde, voyons quelle est l'action de ces complications sur la leucocytose.

1° Complications pulmonaires.

Nous avons un cas très net de ce genre : une broncho-pneumonie survenue en période de convalescence nous montre très nettement l'élévation considérable des leucocytes et notamment des polynucléaires, si nette et si rapide, qu'elle peut donner un élément de diagnostic.

OBSERVATION X

Fièvre typhoïde sérieuse (63 jours). Courbe du P. A. basse, maximum au 18^e jour, 1 pour 150. Poussée de broncho-pneumonie le 24^e jour, avec élévation de la leucocytose qui monte à 18.000.

R..., Jean-Pierre, vingt-cinq ans. Entré le 19 septembre 1899. Salle Saint-Augustin, n° 33. Service de M. Bondet.

Début il y a huit jours. Céphalée. Gargouillement dans la fosse iliaque droite; langue très sèche, fendillée. Pas de taches rosées.

Rien aux poumons.

Rien au cœur.

Pas d'albumine.

Traitement. — Bains froids.

Le 11^e jour, le malade se plaint de la gorge.

Le 12^e jour, malade très abattu, soubressauts des tendons. P. = 100. Rien au cœur. Muguet. Pas de taches rosées très nettes. Ballonnement. Rate normale.

Le 18^e jour, malade très abattu, délire, muguet intense, taches rosées. Rien au cœur. Maximum de la courbe du P. A. = 1 pour 150.

Le 21^e jour, muguet va mieux, malade toujours abattu.

Le 23^e jour, délire dans la nuit. Abattement le matin, muguet intense.

Le 29^e jour, état général meilleur, le malade a sauté trois bains dans la nuit. P. = 100. Rate grosse.

Le 33^e jour, beaucoup de diarrhée.

Le 36^e jour, douleur à la base gauche, spontanée et à la pression; râles humides et matité à ce niveau, il y a un peu de souffle à la base gauche.

Le 29^e jour, la douleur de la base gauche a diminué, les râles y sont moins abondants.

Le 46^e jour, constipation, langue bonne, rien aux poumons. T. s'élève brusquement le soir à 40°4.

Le 47^e jour, le malade a ressenti un violent point de côté à

Échelle de pourcentage des polymériques.



gauche, vive dyspnée. Expectoration muqueuse, très abondante, un peu visqueuse. Gargouillements dans la fosse iliaque droite. Pas de taches rosées, matité à la base gauche. Légère diminution des vibrations. Rien aux cœur. Langue rosée, humide. Constipation, pas de douleur de ventre.

Le 50^e jour, persistance de la douleur à la base gauche, souffle intense, quelques râles. Matité absolue. Crachats, pas de sang. P. = 128. Dyspnée très vive.

Le 52^e jour, matité à gauche, souffle intense à la partie moyenne. A la base, matité, diminution des vibrations. Disparition du souffle.

P. = 120. Langue bonne.

Le 56^e jour, température toujours élevée, mêmes signes pulmonaires, sudation abondante. P. A. très bas. L. élevée.

Le 60^e jour, P. = 104, régulier. Bruits du cœur normaux, matité dans les deux tiers inférieurs du poumon gauche. Vibrations perçues à la base gauche.

Le 63^e jour, le malade sort de l'hôpital ayant encore une température de 38 degrés.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
Température et défervescence	18 ^e	39,8	150	»	»	»
	21	40	100	3.400	60	2.000
	25	39,4	10	3.600	56	2.000
	29	29,3	10	3.900	74	2.800
	33	39,6	20	5.400	70	3.700
	36	37,7	80	5.200	65	3.300
Convalescence	40 ^e	37,7	80	7.000	66	4.400
	42	36,9	»	6.600	63	4.100
	46	40,5	10	6.200	75	4.800
Température	50 ^e	39,7	10	18.000	95	17.100
	53	39,8	10	14.800	85	12.580
	57	39,5	10	10.800	82	8.850
	60	38,9	»	7.800	74	5.700

Tableau X. — Résumé de l'observation X.

En résumé :

Première période. Fièvre typhoïde grave adynamique (trente-six jours de durée).

Courbe agglutinante. N'est recherchée que depuis le dix-septième jour, reste constamment peu élevée, et s'abaisse de 1 pour 150 à 1 pour 40 au moment de la période la plus grave (17^e au 33^e jour); pas d'élévation à la convalescence.

Leucocytose totale. Hypoleucocytose pendant la période d'état : élévation progressive vers la normale jusqu'au sixième jour d'apyrexie.

Pourcentage de polynucléaires.

D'abord normal ou un peu abaissé, s'élève autour de 70 pour 100 pendant la défervescence et la convalescence.

Polynucléose totale. S'élève progressivement du vingtième jour (hypopolynucléose) au premier jour de la convalescence (légère hyperpolynucléose).

La valeur de ces courbes, surtout vers la convalescence, est un peu diminuée de ce fait, qu'à partir du trente-sixième jour il y a des signes de complication pulmonaire à la base droite, bien qu'il y ait défervescence réelle.

Deuxième période. — *Complication pulmonaire fébrile*, pneumococcique, élévation rapide de la température, état grave.

Courbe agglutinante toujours basse, autour de 1 pour 40.

Leucocytose totale. S'élève brusquement en clocher, de 6000 le quarante-sixième jour, à 18.000 le cinquan-

tième jour, pour redescendre ensuite progressivement à 7800 le soixantième jour, malgré la continuation de l'état fébrile.

Polynucléaires. Le pourcentage est très élevé; et la polynucléose et le nombre total s'élèvent à 17.000 et redescendent ensuite parallèlement à la courbe de leucocytose générale.

En somme, comme il est de règle, une complication pneumococcique pulmonaire est accompagnée d'une hyperleucocytose considérable, la totalité des leucocytes étant formée presque uniquement de polynucléaires.

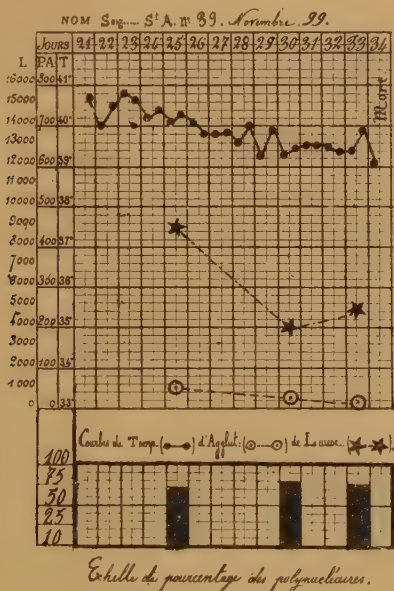
2° Complications diverses. Nous avons une observation où le malade mourut avec une phlébite et des infarctus pulmonaires suppurés, par infection surajoutée. Nous avons, dans ce cas : hyperleucocytose au vingt-cinquième jour de la maladie, avec abaissement consécutif pendant les derniers jours. Les polynucléaires suivent une courbe parallèle et leur pourcentage est assez élevé.

On voit aussi dans cette observation, comme dans un grand nombre de cas mortels publiés par P. Courmont, que la courbe agglutinante reste très peu élevée et s'abaisse presque à zéro les jours qui précèdent la mort; il semble donc qu'il y ait eu défaillance parallèle de tous les moyens de défense (leucocytose, agglutination).

OBSERVATION XI

Fièvre typhoïde mortelle (36 jours). Courbe du P. A. avec maximum au 25^e jour, 1 pour 50. Hyperpolynucléose très élevée, 77 pour 100; forte hypomononucléose. Courbe de leucocytose totale irrégulière.

S... Jean-Baptiste, Entré le 4 novembre 1899, salle Saint-Augustin, n° 39, service de M. Bondet.



Observation XI. — Tracé XI.

Antécédents. — Bronchite il y a huit ans.

Début de la maladie. — Il y a trois semaines environ. Anorexie. Céphalée, toux. Enrouement. Symptômes bronchiques très marqués. Une épistaxis, pas de dyspnée, d'abord constipation, puis diarrhée. Malade abattu. Nuits agitées.

Etat actuel. — Etat général grave, intelligence parfaite. Sueurs abondantes, langue effilée, sèche, rouge à la pointe et

sur les bords, lèvres fuligineuses. Muguet. Abdomen météorisé, non douloureux. Gargouillements dans la fosse iliaque droite. Quelques taches rosées. Matité splénique accrue.

Cœur, bruits réguliers, accélérés, un peu sourds. Pouls régulier, faible, tendance au microtisme.

Aux poumons : râles sonores, ronflants, sibilants. Expectoration muco-purulente, voix enrouée.

T. = 40° 7. Albumine dans les urines.

Le 25^e jour, pouls avec tendance au microtisme. Congestion des bases aux poumons.

Le 28^e jour, voix enrouée. Toux éteinte. Muguet sur les cordes vocales inférieures.

Le 30^e jour, phlébite du membre inférieur gauche. Folliculite cutanée et abcès sous-cutanés.

Le 33^e jour, P. = 128, crachats rouillés, muqueux, adhérents.

Le 36^e jour, le malade meurt dans la nuit,

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
Période de défervescence	25 ^e	40°3	50	9.000	72	6.400
	30	39,5	20	4.000	76	3.000
	53	39,9	10.	5.000	74	3.700

Tableau XI. — Résumé de l'observation XI.

3^o *Abcès dentaire*.— Dans un cas de fièvre typhoïde très bénigne, un abcès dentaire amena pendant quelques jours une recrudescence des phénomènes thermiques, sans qu'on pût constater, d'ailleurs, aucun signe de rechute, c'est l'observation V.

Nous pensons que cette complication était d'origine éberthienne, car la marche de la leucocytose et de l'agglutination fut celle d'une véritable rechute à localisation intestinale.

L'agglutination qui était tombée autour de 1 pour 50 après la guérison, comme il est de règle, fit une légère ascension (1 pour 200), après guérison de la complication.

La leucocytose totale qui était revenue à la normale subit un abaissement pendant la recrudescence de la fièvre, pour remonter ensuite au-dessus de la normale, lors de l'apyrexie définitive.

Les polynucléaires, au lieu de revenir à la normale, après la guérison de la fièvre typhoïde, restent peu nombreux pendant l'évolution de la complication, pour remonter ensuite comme la leucocytose totale.

Il semblerait, d'après toutes ces courbes que la complication inflammatoire ait été due au bacille d'Eberth, car la marche de la leucocytose a été celle d'une nouvelle fièvre typhoïde, et l'on n'a pas constaté l'hyperpolynucléose de la période fébrile des inflammations dues au streptocoque, au staphylocoque ou au pneumocoque.

Nous pensons donc avec M. Launois, que la marche de la courbe leucocytaire dans les complications dues au bacille d'Eberth, se rapproche de celle d'une fièvre typhoïde moyenne.

Cette observation est l'obs. V, qui a été étudiée au chapitre II.

En somme, l'étude des complications nous a amené à confirmer les vues des différents auteurs sur l'hyperleucocytose des complications surtout pneumococciques et celles de Launois sur la courbe leucocytaire des complications éberthiennes.

Il est certain qu'il y a là des notions qui pourront

servir au diagnostic et peut-être au pronostic de ces complications.

§ III. Formes prolongées.

OBSERVATION XII

Fièvre typhoïde prolongée (76 jours).

A... Jean, âgé de vingt-deux ans. Entré le 9 novembre 1899, salle Saint-Augustin, service de M. Bondet.

Antécédents. — Coqueluche dans l'enfance.

Maladie actuelle. — A débuté il y a douze jours, frissons, inappétence, céphalée, constipation, épistaxis.

Actuellement. — Malade abattu, langue rouge, sèche, saburrale. Gorge sèche et rouge. Abdomen météorisé avec gargouillements à la pression dans la fosse iliaque droite. Pas de douleurs abdominales. Rate grosse. Quelques taches rosées.

Au cœur, petit souffle doux, méso-systolique dans la région moyenne. Pouls régulier, ample, non dicrote.

Aux poumons, quelques ronchus et sibilances disséminés.

T. = 40 degrés.

Urines : léger disque d'albumine.

Traitement. — Bains froids.

Le 13^e jour, état général sérieux. Délire, beaucoup de diarrhée. P. A. = 1 pour 100. L = 4400.

Le 19^e jour, état grave, muguet buccal. Pouls cependant meilleur et moins rapide.

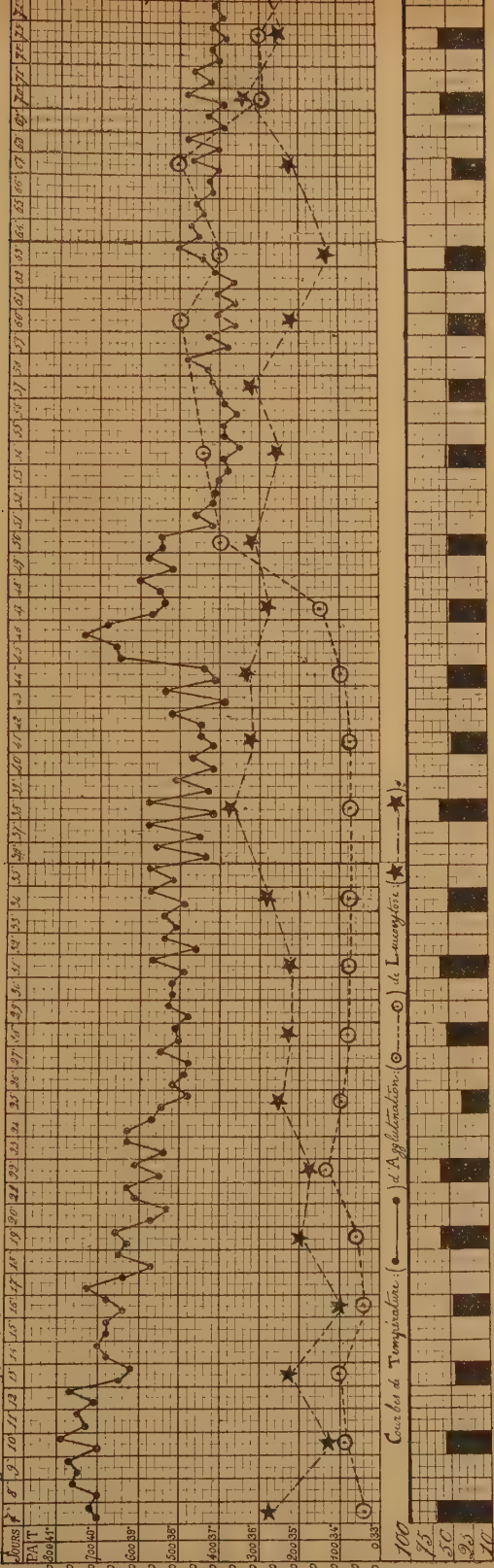
Le 25^e jour, état toujours sérieux, douleurs abdominales. Taches rosées. Ventre ballonné.

Le 35^e jour, température toujours élevée. Abdomen douloureux à la pression dans les deux fosses iliaques. Nausées. Hoquet. P. = 112. Bruits du cœur réguliers, le premier bruit un peu sourd.

A la base droite, râles fins inspiratoires.

Petites escarres aux fesses.

NOM **Coier** S^e Aug. n° **47** *Novembre, 99*



Observation XII. — Tracé XII.

Echelle de pourcentage des polymérisés

Le 41^e jour, la température est tombée, on donne un œuf au malade.

Le 44^e jour, le malade a encore la diarrhée, on supprime l'alimentation. Langue desquamée, plus de douleur abdominale.

Le 46^e jour, le malade fait une rechute. T. = 40°5. Diarrhée.

Le 50^e jour, état général meilleur, pas de vomissements; légère douleur dans la fosse iliaque droite. P. A. = 1 pour 400 L = 5000.

Le 51^e jour, apyrexie. Langue dépouillée, bon état général.

Le 56^e jour, pouls petit. Injection de caféine.

Le 67^e jour, bon état. P. A. = 1 p. 500.

Le 78^e jour, le malade sort complètement guéri.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totale
Période de Défervescence	1 ^e	40°1	30	5.400	69	3.700
	10	40,9	100	2.800	57	1.500
	15	39,5	100	4.800	45	2.100
	16	39,9	40	2.000	47	900
	19	39,5	50	4.000	61	2.400
	22	39,2	150	3.600	61	2.100
	25	37,8	100	5.200	35	1.600
	28	38	80	4.800	52	1.500
	31	38,7	80	4.600	61	2.800
	34	38,9	80	5.800	50	2.900
	38	38,9	80	7.800	61	4.700
	41	37,5	80	6.200	47	2.900
	44	37,4	100	6.600	50	3.300
	47	38,7	150	5.400	48	2.500
	50	38,5	400	6.200	49	3.000
	54	37	450	5.000	49	2.500
	57	37	»	6.200	47	3.900
	60	37	500	4.200	49	2.000
	63	38	400	2.400	51	1.200
	67	37,7	500	4.200	53	1.800
	70	37,8	300	6.400	57	3.600
	75	37,2	300	6.600	58	2.600
	77	37,2	300	6.300	64	4.000

Tableau XII. — Résumé de l'observation XII.

En résumé :

Au point de vue clinique, dothiémentérie très grave de cinquante-trois jours de durée, avec menace de perforation intestinale.

La courbe agglutinante suit la marche classique indiquée par P. Courmont : peu élevée pendant la période de gravité de la maladie, elle s'élève rapidement lors de la défervescence et de l'apyrexie définitive (1 p. 500).

La leucocytose totale, au-dessous de la normale pendant les trente-cinq premiers jours, s'élève quelque peu à ce moment, pour osciller ensuite autour de la normale pendant vingt jours, et enfin redescendre au moment de l'apyrexie, comme nous avons vu qu'il était de règle.

La courbe des polynucléaires présente presque tout le temps des chiffres très au-dessous de la normale, car leur pourcentage est le plus souvent extrêmement abaissé (voir la courbe).

Les minima se constatent les 9^e, 16^e, 30^e, 63^e et 67^e jour.

Le retour vers la normale est seulement constaté le 38^e jour.

Dans cette observation, la caractéristique est donc une hypoleucocytose presque constante, et une hypopolynucléose très marquée, durant tout le cours de la maladie.

Un fait intéressant est que cette hypoleucocytose se constate dès le 7^e jour ; il est rare d'observer à l'hôpital une dothiémentérie dès cette époque.

C'est sans doute sur de tels cas que sont tombés les auteurs qui ont constaté une hypoleucocytose permanente dans tout le cours de la dothiéntérie.

Dans les trois dernières observations qui vont suivre et qui concernent des formes relativement graves, surtout à cause de leur durée, nous allons voir des courbes leucocytaires assez irrégulières, sans atteindre cependant l'irrégularité de nos observations XIII, XVII et XVIII.

OBSERVATION XIII

*Fièvre typhoïde moyenne (37 jours). Courbe du P. A.
avec double clocher élevé (1 pour 600).*

G... Louis, quarante et un ans. Entré le 1^{er} juillet 1899, salle Saint-Augustin, n° 47. Service de M. Bondet.

Malaise depuis un mois, début de la maladie il y a huit jours par céphalée, lassitude, plusieurs épistaxis.

Etat actuel. — Bon état général, céphalée, agitation nocturne, diarrhée; langue blanche au centre, rouge à la pointe.

Gargouillements et douleurs dans la fosse iliaque droite.

Quelques taches rosées, matité splénique

Poumons, quelques râles sonores.

Cœur, bruits un peu lointains.

Beaucoup d'albumine. P. = 84. T° = 40° 1.

Traitement. — Bains froids.

Le 9^e jour (2 juillet), P. A. = 1 p. 50.

Le 13^e jour, température élevée, P. A. = 1 p. 600.

Le 16^e jour, le ventre est encore ballonné, la température élevée, P. A. = 1 p. 600.

Le 18^e jour, température élevée. L. = 1200.

Le 19^e jour, P. A. = 1 p. 200.

Le 20^e jour, L. = 6000.

Le 22^e jour, température baisse : 38° 6, P. A. = 1 p. 600.

Le 23^e jour, L. = 4000.

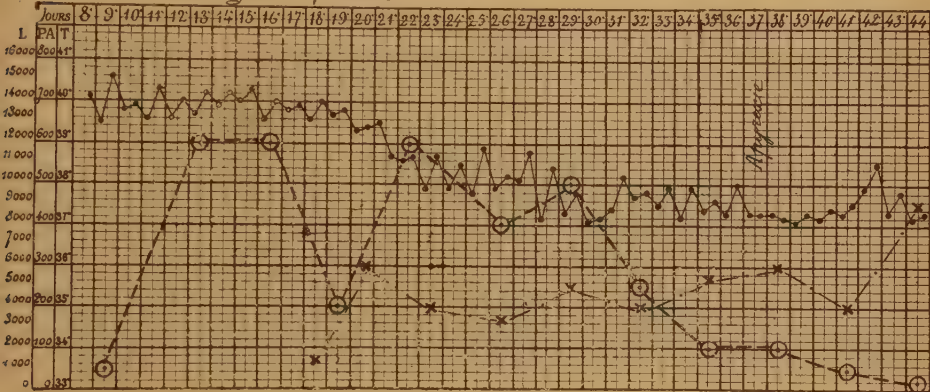
Le 26^e jour, L. = 3300. P. A. = 1 p. 400.

Le 29^e jour, le malade va mieux. L. = 4600. P. A. = 1 p. 500.

Le 32^e jour, le malade a encore des 38 degrés. L. = 4000.

P. A. = 1 p. 200.

NOM Girard... Salle St-Augustin N° 47. Juillet 99.



Observation XIII. — Tracé XIII.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
Période de défervescence	9 ^e	40°6	50	»	»	»
	13	40,2	600	»	»	»
	16	40	600	»	»	»
	19	39,8	200	»	»	»
	22	38,7	600	»	»	»
	26	38,2	400	3.300	74	2.400
	29	37,9	500	4.600	68	3.100
Convalescence	32 ^e	37°9	250	4.000	67	2.600
	35	37,6	100	5.400	63	3.400
	38	37,2	100	6.000	60	3.600
	41	37,5	50	4.000	70	2.800
	44	37,2	10	9.000	67	6.000

Tableau XIII. — Résumé de l'observation XIII.

Le 35^e jour, bon état général. L. = 5400. P. A. = 1 p. 100.

Le 38^e jour (2^e jour d'apyrexie). L. = 6000. P. A. = 1 p. 100.

Le 41^e jour (5^e jour d'apyrexie). L. = 4000. P. A. = 1 p. 50.

Le 44^e jour, L. = 9000, P. A. = 1 p. 20

En resumé :

Courbe agglutinante irrégulière à grandes oscillations.

Leucocytose totale le plus souvent au-dessous de la normale pendant la période d'état.

Polynucléose oscillant, plutôt au-dessous de la normale malgré un pourcentage normal.

L'abaissement ordinaire du nombre des leucocytes et surtout des polynucléaires à la période apyrétique est seulement ébauché.

OBSERVATION XIV

Fièvre typhoïde sérieuse, prolongée (42 jours). Tuberculose fibreuse du sommet droit. Guérison. Courbe agglutinante progressivement élevée, en clocher, avec maximum (1 pour 500) au vingt-huitième jour, mais abaissement rapide.

G... Marie, dix-neuf ans. Entrée le 23 septembre 1899, salle B. Teissier, n° 7, service de M. Bondet.

Début. — Il y a quinze jours. Diarrhée. Coliques. Pas de céphalée.

Etat actuel. — Facies typhique. Anorexie. Diarrhée. Langue en partie dépouillée. Pas de ballonnement, gargouillement dans la fosse iliaque droite. Pas de taches rosées. Légère matité splénique.

Aux poumons : bronchite généralisée assez intense. Submatité sous la clavicule droite.

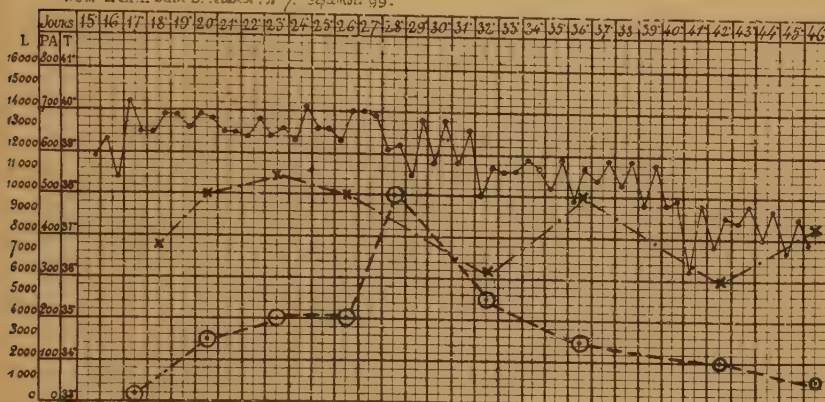
Rien au cœur. Souffle méso-systolique inconstant au foyer pulmonaire. Urines normales. T.= 38°9.

Traitement : bains froids.

Le 17^e jour (25 septembre) muguet. P.= 112. T.= 40°2. P. A.= 1 pour 20.

Le 18^e jour, L.= 7700.

NOM Gen... Salle B. Telsin. N°7. Septembre 99.



Observation XIV. — Tracé XIV.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
État et défervescence	17 ^e	40°2	10	»	»	»
	20	39,9	150	10.000	»	»
	23	39,9	200	11.000	»	»
	26	40	200	10.000	62	6.200
	28	39,2	500	»	»	»
	32	38,7	250	6.400	64	2.800
	36	38,7	150	10.000	61	6.100
	39	38,9	»	»	64	»
Convalescence	42 ^e	37°5	100	6.000	56	3.600
	46	37	50	8.400	57	4.700

Tableau XIV. — Résumé de l'observation XIV.

Le 20^e jour : céphalée. Toujours un peu de muguet. Douleur dans la fosse iliaque droite. Deux taches rosées. Température élevée. P. A. = 1 pour 150. L. = 10.000.

Le 23^e jour, un peu de submatité à la base droite, respiration normale, T. = 39°4. P. A. = 1 pour 200. L. = 11.000.

Le 26^e jour, P. A. = 1 pour 200. L. = 10.000.

Le 28^e jour, assez bon état général. T. = 39°1. P. A. = s'élève à 1. pour 500.

Le 32^e jour, amélioration notable, la température baisse à 38 degrés. P. A. = 1 pour 250. L. = 6400.

Le 36^e jour, état général bon. P. A. = 1 pour 150. L. = 10.000.

Le 42^e jour, apyrexie. P. A. = 1 pour 100. L. = 6000.

Le 46^e jour, bon état général, Peu d'appétit. P. A. = 1 pour 50. L. 8400, Convalescence régulière.

En résumé :

Dans cette observation *la courbe leucocytaire*, élevée pendant la période d'état, subit de fortes oscillations au moment de la défervescence et de l'apyrexie.

Le pourcentage des polynucléaires oscille autour de la normale jusqu'à la convalescence.

Le chiffre total des polynucléaires subit de grandes oscillations au-dessus et au-dessous de la normale.

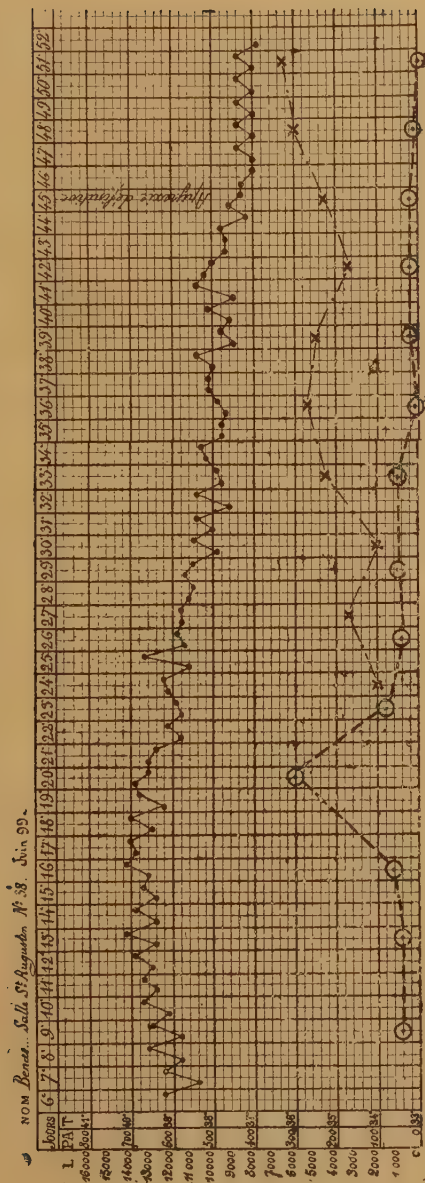
OBSERVATION XV

Fièvre typhoïde prolongée (45 jours). Courbe basse du P. A. sauf une ascension le vingtième jour (1 pour 300).

B... Simon, vingt ans, 22 juin 1899, salle Saint-Augustin, n° 38, service de M. Bondet.

Début. — Il y six jours, céphalée, Epistaxis. Alité depuis deux jours.

Etat actuel. — Céphalée, agitation nocturne. Langue blanche



Observation XV. — Tracé XV.

rosé à la pointe et sur les bords. Le ventre n'est pas ballonné, un peu de gargouillement et de douleur dans la fosse iliaque droite.

Pas de taches rosées. Matité splénique de quatre travers de doigt.

Rien aux poumons. Rien au cœur. Un peu d'albumine.

P. = 100, régulier, dicrote. T. = 39°2. Traitement : bains froids.

Le 9^e jour (25 juin), bon état général. P. A. = 1 pour 40.

Le 13^e jour, plus d'albumine. Constipation. La température se maintient. P. A. = 1 pour 40.

Le 16^e jour, la température atteint 40°. P. A. 1 = pour 80.

Le 20^e jour, bon état général. P. A. = 1 pour 300.

Le 23^e jour, température autour de 39 degrés. P. A. = 1 pour 80.

Le 24^e jour. L. = 2000.

Le 26^e jour, P. A. = 1 pour 50.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly, pour 100	Poly. totaux
Période de défervescence	8 ^e	39,8	50	»	»	»
	13	40,1	50	»	»	»
	16	40,1	80	»	»	»
	20	39,1	300	»	»	»
	23	38,9	90	»	»	»
	26	38,9	50	»	»	»
	29	38,7	60	»	»	»
	33	37,9	50	4.400	58	2.500
	36	37,9	10	5.300	59	3.100
	39	37,8	20	5.000	26	2.800
	42	38,2	30	3.600	52	1.800
Convalescence	45 ^e	37,6	20	4.700	49	2.300
	48	37,4	10	6.000	58	3.400
	51	37,4	0	6.300	50	3.100

Tableau XV. — Résumé de l'observation XV.

Le 27^e jour, L. = 3460.

Le 29^e jour, P. A. = 1 pour 50.

Le 30^e jour, L. = 2000.

Le 33^e jour, T. autour de 38 degrés. P. A. = 1 p. 50. L. = 4400.

Le 36^e jour, P. A. = 1 pour 10. L. = 5300.

Le 39^e jour, P. A. = 1 pour 20. L. = 5000.

Le 42^e jour, P. A. = 1 pour 20. L. = 3600.

Le 45^e jour, apyrexie. P. A. = 1 pour 20. L. 4700.

Le 48^e jour, P. A. = 1 pour 10. L. = 6000.

Le 51 jour (7^e jour d'apyrexie), P. A. = 0. L. = 6300.

En résumé :

Dans cette observation *la courbe leucocytaire* est basse, avec des oscillations et un relèvement au moment des derniers jours de la fièvre, puis surtout de la période apyrétique.

La courbe de polynucléose suit la même marche générale.

Le nombre total des polynucléaires, abaissé tout le temps de la maladie, le devient encore plus le quarante-troisième jour (premier jour d'apyrexie).

§ IV. **Formes à rechutes**

L'étude des rechutes est extrêmement intéressante et promettait *a priori* d'être féconde en renseignements nouveaux. Dans celles-ci, en effet, on peut espérer surprendre la maladie dès son début lors de la seconde atteinte et comparer ensuite la marche des deux affections successives.

Malheureusement, comme nous allons le voir, ces

formes sont le plus souvent irrégulières et ne peuvent servir de type d'étude ; l'arrivée inopinée d'une rechute vient souvent troubler la marche normale de la leucocytose et l'on ne constate souvent que des courbes quelque peu désordonnées.

Dans les trois formes que nous étudierons ici, nous constaterons surtout une grande irrégularité des variations leucocytaires.

Nous le répétons, ce sont là des cas qui viennent embrouiller les questions plutôt que les résoudre.

L'étude de la première de ces observations présente cet intérêt tout spécial, que la recherche parallèle de la leucocytose, du nombre total des polynucléaires et de l'agglutination a été faite tous les deux jours, répétée vingt-sept fois dans tout le cours de cette longue maladie et que nous n'avons ainsi pu laisser échapper aucune variation importante de ces courbes.

OBSERVATION XVI

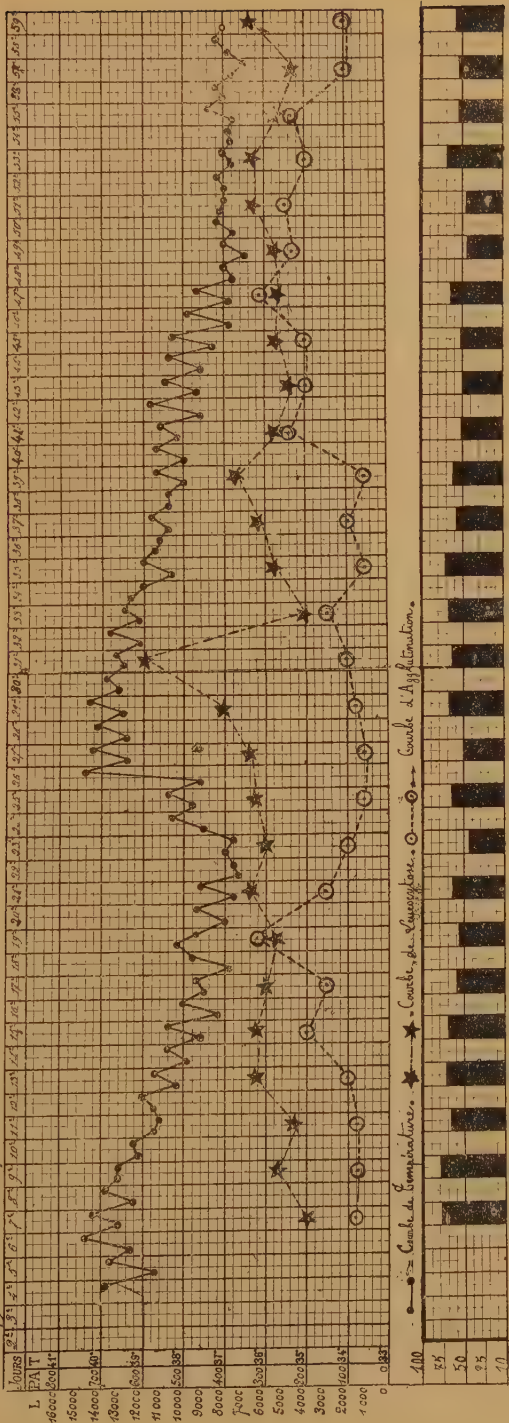
Fièvre typhoïde moyenne avec rechute grave, due à l'imprudence du malade qui s'alimente sans autorisation (59 jours de durée).

G... Pierre, trente ans, entré le 11 octobre 1899, salle Saint-Augustin, n° 24, service de M. Bondet, contracte la fièvre typhoïde dans le service à la fin de novembre.

Antécédents personnels : Une affection pulmonaire indéterminée il y a trois ans. Le malade est dans le service depuis le 11 octobre pour des accidents syphilitiques.

Le 6 décembre, le malade présente depuis quelques jours de l'élévation de la température. Céphalée, diarrhée, légère toux. Abdomen météorisé, douloureux dans la fosse iliaque droite avec gargouillements. Une tache rosée.

NOM *Gaz... Sol 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100.*



Observation XVI. — Tracé XVI

Rien au cœur.

Rien aux poumons. Rate normale.

Traitement : bains froids.

Le 9^e jour, langue sèche, saburrale, rouge à la pointe.
Diarrhée, sommeil troublé, cauchemars. Urines = Albumine.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
Température et défervescence	7 ^e	40,2	90	4.000	78	3.100
	9	39,6	90	5.400	79	4.200
	11	38,7	90	4.800	67	3.200
	13	38,7	100	6.400	72	4.600
	15	38,4	200	6.200	70	4.300
	17	37,7	150	6.000	60	3.600
	19	38,2	300	5.800	56	3.200
	21	37,5	150	7.200	63	4.600
Convalescence	23 ^e	37 ^e	100	6.000	44	2.600
Rechute Température et défervescence	25 ^e	38,4	80	6.400	65	4.100
	27	40,2	80	6.400	50	3.200
	29	40,3	80	8.000	69	5.500
	31	39,7	100	12.000	94	7.600
	33	39,5	150	4.000	68	2.700
	35	39	50	5.800	71	4.100
	37	38,8	100	6.600	59	3.800
	39	38,7	50	4.600	61	2.800
	41	38,6	250	4.400	51	2.200
	43	38,5	200	3.600	50	1.800
	45	38,3	200	4.800	51	2.400
	47	37,7	300	4.600	65	2.900
Convalescence	49 ^e	37,2	250	5.600	46	2.500
	51	37,1	250	6.400	47	3.000
	53	37,2	200	6.200	67	4.100
	55	37,3	250	5.600	55	3.000
	57	37,2	100	5.400	53	2.800
	59	37,2	100	5.800	59	4.000

Tableau XVI. — Résumé de l'observation XVI.

Sero-diagnostic positif 1 pour 80. $L_1 = 5600$.

Le 17^e jour, la maladie suit une marche régulière, le malade n'est pas abattu.

Le 23^e jour, convalescence, apyrexie depuis quatre jours.

Le 26^e jour, depuis deux jours le malade a repris de la température. Il a mangé des légumes et autres mets, malgré la défense qu'on lui en avait faite. $T. = 39$ à 40 degrés.

Le 31^r jour, la température est toujours élevée, $39^{\circ}8$. La courbe agglutinante est tombée à 1 pour 50 pendant cette rechute, qui présente une exceptionnelle gravité et une durée de vingt-deux jours. La courbe de leucocytose totale monte au contraire à 12.000.

Le 43^e jour, le malade va mieux, est moins abattu.

Le 49^e jour, apyrexie définitive.

Le 59^e jour, le malade part pour Longchêne, complètement rétabli.

En résumé :

Il y a lieu de considérer les deux périodes de la maladie.

1^{re} Période. — *Fièvre typhoïde bénigne* (vingt jours de durée), observée dès le quatrième jour.

Courbe d'agglutination progressivement ascendante jusqu'à 1 pour 300 le dix-neuvième jour (sauf une légère défaillance de la courbe le dix-septième jour).

Leucocytose totale; courbe progressivement ascendante jusqu'à l'apyrexie, où elle atteint la normale.

Pourcentage des polynucléaires : d'abord très élevé pendant la période fébrile, s'abaisse progressivement jusqu'à 44 pour 100 le troisième jour d'apyrexie.

Chiffre total des polynucléaires : oscille autour de la normale jusqu'à l'apyrexie, où il subit alors l'abaissement ordinaire,

2^e Période. — Rechute causée par une alimentation prématurée, grave, de vingt-deux jours de durée.

La courbe de leucocytose totale est désordonnée, s'élève d'abord très haut (12.000), le septième jour de la rechute, pour redescendre brusquement (4000), puis subir des oscillations en dessus ou en dessous de la normale, où elle aboutit enfin lors de l'apyrexie.

Le pourcentage des polynucléaires suit au contraire sa marche normale, d'abord normal ou élevé pendant la période d'état, puis très abaissé lors de la défervescence et de l'apyrexie définitive,

Courbe d'agglutination. — Au contraire de la courbe leucocytaire, la courbe agglutinante suit sa marche normale des rechutes; s'élevant progressivement à un chiffre élevé, atteint au moment de la défervescence finale (1 pour 400 le premier jour d'apyrexie).

OBSERVATION XVII

Fièvre typhoïde à rechute (55 jours). Leucocytose et agglutination basses tout le temps de la maladie.

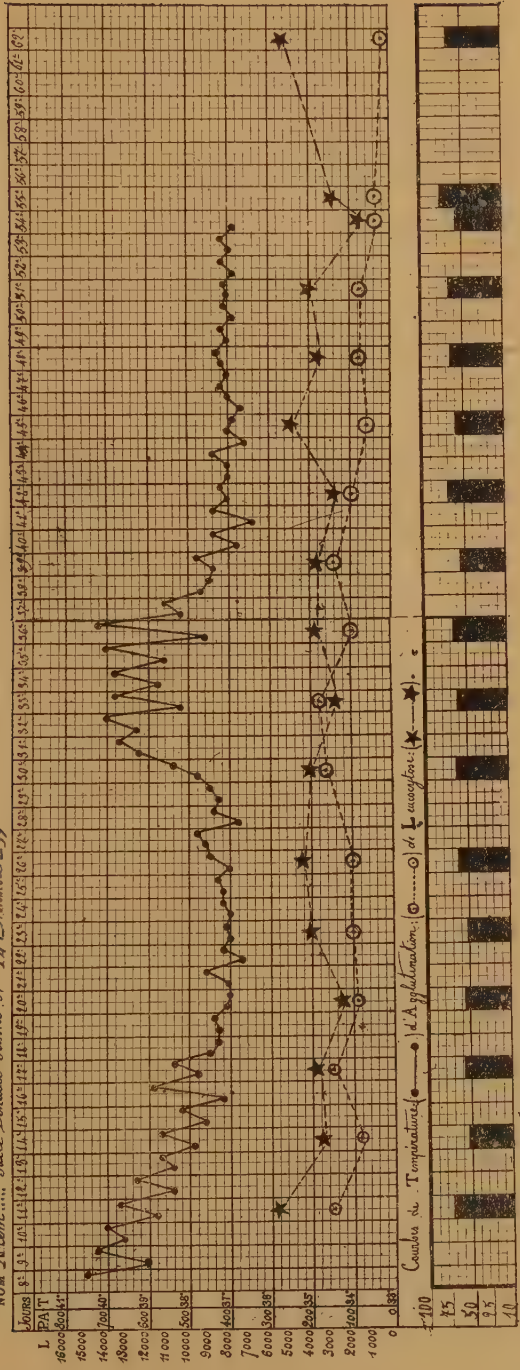
K... Amélie, seize ans. Entrée le 4 novembre 1899, salle B. Teissier, n° 14, service de M. Bondet.

Pas d'antécédents personnels. Réglée régulièrement.

Affection actuelle. A débuté il y a douze jours par : céphalée, anorexie, épistaxis légère, toux. Un peu de lymphangite de la jambe et du pied gauche, avec rougeur et œdème. Température. La lymphangite a disparu, la température a persisté (38°4 le matin, 40 degrés le soir).

Actuellement. Etat général assez bon, malade abattue, sans stupeur. Langue effilée, humide, légèrement saburrale. Pas de

nom Kient... Salla Binédit Binuw. N° 14. Novembre - 99



Observation XVII. — Tracé XVII.

gargouillements dans la fosse iliaque droite. Légère sensibilité de l'abdomen à la pression.

Matité splénique peu étendue. Quelques taches rosées.

Rien aux poumons.

Rien au cœur.

Pouls régulier, non dicrote, 104 pulsations.

T. = 40°5 le soir de l'entrée.

Urines, pas d'albumine.

Le 22^e jour, T. = 38 degrés. P. A. = 1 p. 180. L. = 2000.

La malade va bien, moral excellent.

Le 30^e jour, apyrexie depuis six jours. Courbe du P. A. basse et irrégulière. Courbe de leucocytose totale n'ayant pas dépassé 4000 sauf le 16^e jour.

Le 35^e jour, la température remonte au-dessus de 38 degrés.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux
Période de défervescence	16 ^e	39°7	150	5.800	72	4.100
	19	38,7	90	3.600	53	1.900
	22	38,4	150	3.800	59	2.200
Convalescence	25 ^e	37°1	100	2.000	58	1.160
	28	37,1	100	4.000	52	2 000
	31	37,5	100	4.200	63	2.600
	34	37,5	180	4.000	64	2.500
Température et défervescence	38 ^e	39°9	150	3.000	63	1 800
	41	40,2	100	3 800	67	2.500
	44	37,9	150	3.800	56	2.100
Convalescence	47 ^e	37°2	100	2.800	70	1.900
	50	37	50	4.500	60	2.700
	53	37,3	80	3.800	65	2.400
	56	37,2	80	4.000	67	2.600
	59	37,2	10	1.800	58	1.000
	60	37	10	3.000	78	2.300
	67	37	»	5.400	69	3.700

Tableau XVII. — Résumé de l'observation XVII.

Le 37^e jour, la malade est en pleine rechute. $T^o = 40$ degrés
P. A. = 1 pour 150, leucocytose et courbe d'agglutination
toujours basses

Un peu de céphalée, pas de taches rosées.

Rate grosse, constipation. Pouls petit = 120.

Le 40^e jour, température entre 39 et 40 degrés.

Grosse rate. Une tache rosée.

Le 47^e jour, apyrexie. Bon état. La malade s'alimente.

Le 59^e jour la malade sort complètement guérie. Pouls toujours faible, mais régulier.

En résumé :

Première atteinte. Fièvre typhoïde très bénigne de dix-huit jours de durée.

L'agglutination oscille autour de 1 pour 150 et ne s'élève pas au moment de l'apyrexie.

La leucocytose totale s'abaisse progressivement depuis la normale jusqu'à un chiffre très bas au moment de l'apyrexie (2500).

Pourcentage des polynucléaires, d'abord élevé est ensuite très abaissé (50 pour 100) à partir du quatorzième jour et pendant l'apyrexie.

Le chiffre total des polynucléaires suit absolument la même marche.

2^o Pendant l'apyrexie, les différentes courbes leucocytaire, polynucléaire et agglutinante restent peu élevées.

3^o Rechute bénigne de dix jours de durée ; pendant cette rechute la courbe de leucocytose totale et celle des polynucléaires restent constamment peu élevée, avec des oscillations.

Seul, le chiffre de pourcentage des polynucléaires est

parfois un peu plus élevé que la normale, ce n'est que très tard après l'apyrexie définitive (vingt-quatre jours) que le chiffre des leucocytes et des polynucléaires se rapproche de la normale.

L'irrégularité de toutes ces courbes est le seul phénomène caractéristique de cette observation, qui correspond d'ailleurs cliniquement à une forme clinique d'allure torpide et insolite, sans troubles morbides bien accusés et sans réaction favorable au moment de la convalescence.

Bien plus accusée encore est l'irrégularité de l'observation suivante, anormale à tous les points de vue, clinique et hématologique.

OBSERVATION XVIII

Forme très irrégulière, 68 jours, leucocytose désordonnée.

Courbe agglutinante basse.

D... Jean, dix-neuf ans, entré le 28 décembre 1899, salle Saint-Augustin, n° 30. Service de M. Bondet.

Antécédents personnels. Rougeole dans l'enfance.

Affection actuelle: A débuté il y a un mois.

Lassitude considérable, céphalée, bourdonnements d'oreilles. Pas d'épistaxis, diarrhée.

Il y a douze jours, le malade s'alite, car les symptômes précédents ont augmenté et il a une fièvre intense.

Délire. Sommeil agité. Cauchemars.

Etat actuel. Etat général mauvais. Malade abattu. teint pâle, lèvres fuligineuses. Langue suburrale, rouge à la pointe et sur les bords. Appétit nul.

Diarrhée abondante.

L'abdomen n'est pas douloureux à la pression, pas de gargouillement dans la fosse iliaque droite.

Matité splénique augmentée.

Taches rosées assez nombreuses.

Rien au cœur.

Aux poumons, signes de bronchite.

Pouls rapide, 112.

Urines = albumine.

T. = 39°7.

Traitement : bains froids.

Le 28^e jour, le malade fait un écart de température de 3°2. Agitation, délire, mauvais état général, peau froide, couverte de sueur. Sensibilité exagérée.

Pouls mou, petit, régulier, 80 pulsations.

Au cœur, on ne peut localiser le choc de la pointe, mais égalité du timbre des deux bruits.

Rien du côté de l'abdomen, rien aux poumons, bien que le malade se plaigne d'un point de côté à gauche. Injection de caféine.

Le 34^e jour, les grandes oscillations ont continué. T. tombe le soir à 36 degrés. Mauvais état général. Délire. Agitation. Le malade est hyperesthésié, on ne peut l'approcher ou le toucher.

Le 37^e jour, le malade présente tous les signes d'une hémorragie intestinale, la température est à 36°4.

Le 45^e jour, le malade délire toujours un peu, mais il y a plutôt de l'hypothermie.

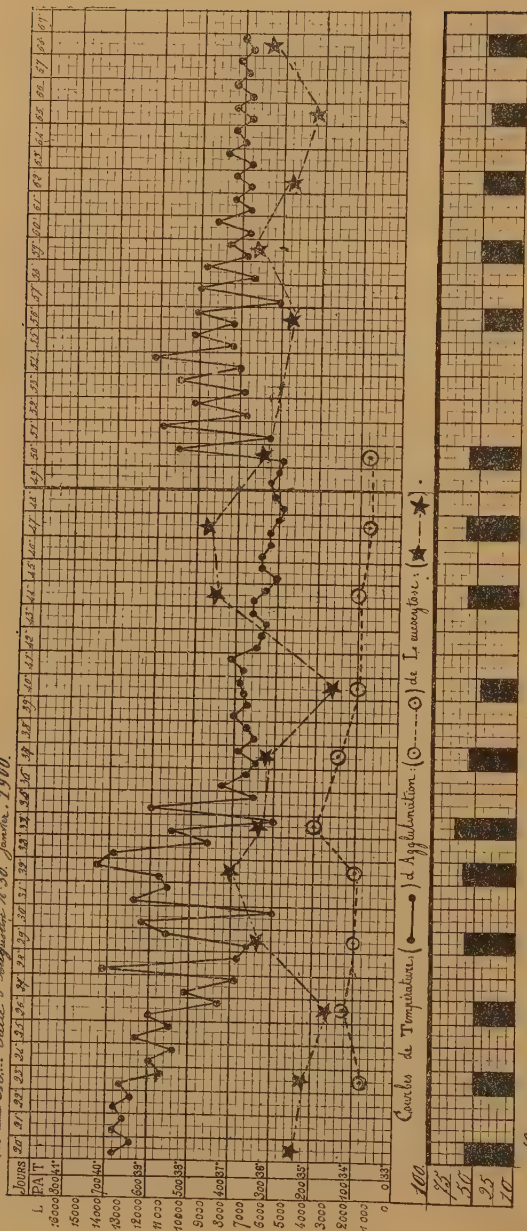
Le 50^e jour, la température remonte brusquement, le soir, de 36 à 38°6.

Le 55^e jour, la température subit de grandes oscillations, l'état général est meilleur, le malade moins prostré, ne délire plus.

Le 65^e jour, le malade est en pleine convalescence.

Le 69^e jour, le malade part pour Longchêne, il vient nous revoir un mois après, complètement remis et ayant gagné 20 livres.

NOM *Dem...* Date *1^{re} August 1900* *1900*



Observation XVIII. — Tracé XVIII.

	Jours	T. maxima	P. A.	L. totale	Poly. pour 100	Poly. totaux	
Température et défervescence	20°	39°8	»	4.800	60	2.800	
	23	39,8	190	4.400	50	2.200	
	26	39	150	3.800	50	1.900	
	29	38,6	100	7.000	62	4.300	
	32	40,2	100	8.400	63	5.200	
	34	38,4	200	6.600	74	4.800	
	37	36,9	150	6.900	59	3.800	
Apyrexie	40°	36°9	100	3.200	44	1.400	
	44	36,6	100	9.000	61	5.400	
	47	36,2	100	9.300	64	6.000	
Rechute	Températ. et défervesc.	50°	38,5	100	6.600	62	3.000
		50	38,2	»	3.800	46	1.700
		50	37,3	150	7.800	51	3.900
	Convalesc.	62°	37°2	100	5.500	50	2.700
		65	37,1	150	4.200	41	1.700
		68	37,3	50	6.800	44	3.200

Tableau XVIII. — Résumé de l'observation XVIII.

En résumé :

Rien de plus irrégulier que l'ensemble de cette maladie prolongée et à rechute. Faisons remarquer, tout d'abord, qu'en réalité la période d'apyrexie prolongée (15 jours), qui s'étendit entre les deux périodes fébriles, ne fut pas une période de guérison, étant marquée au contraire par des troubles divers, surtout du côté du système nerveux, et une hypothermie prolongée. La courbe thermique surtout est des plus irrégulières, faisant des oscillations de plus de 3 degrés comme il est facile de le voir sur le tracé, avec des

périodes d'hypothermie, soit très passagères, soit très prolongées.

L'ensemble des courbes de la leucocytose nous présente un type que nous n'avons pas encore vu, laissant voir, aussi bien au point de vue de la leucocytose totale que de la polynucléose, trois élévations successives séparées par des périodes d'abaissement considérable au-dessous de la normale, et sans que chacun de ces incidents corresponde à des périodes semblables de la maladie. C'est ainsi que nous trouvons les minima de la leucocytose et des polynucléaires (moins de 2000 polynucléaires) aux 22^e et 56^e jours, en pleines périodes fébriles, et aussi aux 39^e et 65^e jours, en pleine période d'apyrexie et de guérison.

De même, les maxima de ces courbes au-dessus de la normale correspondent tantôt à la période des grandes oscillations fébriles, tantôt à celle de l'apyrexie.

Nous ne pouvons qu'enregistrer les anomalies de ce cas bizarre, montrant quelles formes insolites peut revêtir la fièvre typhoïde.

Si nous cherchons maintenant à tirer quelques données précises du chaos de ces observations de formes mortelles, compliquées, à rechutes, irrégulières, prolongées, nous voyons que rien n'est plus malaisé.

Mettons à part l'abaissement très marqué du pourcentage des polynucléaires et par conséquent, en général, du nombre total des polynucléaires, fait qui nous paraît absolument constant quelle que soit la forme de la maladie.

En dehors de ce fait, on peut dire que toutes les

modalités de courbes leucocytaires peuvent se rencontrer dans ces formes, sauf cependant l'hyperleucocytose élevée et constante que nous n'avons jamais constatée.

Nous avons vu que la mort peut survenir après une période d'hyperleucocytose assez élevée ; que les formes à rechute sont souvent très irrégulières ; que les formes prolongées s'accompagnent soit d'hypoleucocytose durable, soit d'oscillations plus ou moins grandes au-dessus et surtout au-dessous de la normale.

Un autre fait indiscutable est l'augmentation des leucocytes et du pourcentage des polynucléaires dans les complications pneumococciques.

Tout ceci nous explique pourquoi les auteurs ont des opinions si divergentes sur la leucocytose typhique.

Il suffit d'étudier quelques observations seulement de telle ou telle catégorie pour soutenir, comme règle plus ou moins absolue, l'hyperleucocytose dans le cours de la dothiéntérie. Une étude plus approfondie de cas nombreux met facilement en garde contre les déductions hâtives et les formules absolues.

Il semble cependant que ceux qui insistent sur l'hypoleucocytose ordinaire de la période d'état de la fièvre typhoïde, sont ceux qui se rapprochent le plus de la vérité, au moins pour ce qui concerne les formes graves et prolongées.

CHAPITRE III

GÉNÉRALITÉS

RAPPORTS ENTRE LES VARIATIONS DE LA LEUCOCYTOSE
ET CELLES DU POUVOIR AGGLUTINANT.
APPLICATIONS AU DIAGNOSTIC ET AU PRONOSTIC.

Rapports entre la leucocytose et l'agglutination.

Un de nos buts, lorsque nous avons entrepris ce travail, était l'étude de cette question qui n'a pas encore été abordée, à notre connaissance, pour la fièvre typhoïde.

On sait que MM. Widal et Sicard¹, Achard², ont fait des expériences tendant à démontrer que, *in vitro*, les globules blancs ne semblent pas donner naissance à la substance agglutinante.

Dans un travail très bien fait sur la substance agglutinante du bacille charbonneux, Gingou³ a constaté qu'il n'y a pas de rapports entre la leucocytose et l'agglutination, dans l'infection expérimentale par le charbon.

Cependant MM. Lyonnet et Martel⁴, ayant constaté

¹ Widal et Sicard, *Annales Pasteur*, mai 1897; *Académ. de médéc.*, 29 septembre 1896.

² Achard et Bensaude, *Acad. des sciences*, 29 septembre 1896.

³ Recherches sur l'agglutination dans le charbon. *Archives de pharmacodynamie*, 1899, p. 299

⁴ Martel, th. de Lyon, 1899.

que leurs courbes de leucocytose totale présentaient le plus souvent une ascension en clocher vers la fin de la période d'état, ascension analogue à celle que P. Courmont a constatée pour la courbe agglutinante, ont émis l'hypothèse qu'il y aurait peut-être un rapport entre le nombre des leucocytes et la quantité de substance agglutinante contenue dans le sang des typhiques, et que peut-être celle-ci est un produit de sécrétion des globules.

Nous pouvons, dans l'étude actuelle, chercher à résoudre cette question, puisque nous avons, en même temps que la courbe des leucocytes et des polynucléaires, la courbe du pouvoir agglutinant recherché les mêmes jours et aux mêmes heures que la leucocytose¹.

A ce point de vue, il suffit de jeter un coup d'œil sur nos tracés pour se rendre compte de ces rapports.

On voit ainsi que l'élévation du pouvoir agglutinant et celle des leucocytes et polynucléaires sont rarement parallèles. Dans un cas seulement (obs. VI) nous avons une élévation parallèle des deux courbes au moment de la défervescence, puis un abaissement parallèle les premiers jours de l'apyrexie.

Dans deux autres observations (II et XVII), nous avons une évolution de même sens de la leucocytose et de l'agglutination pendant la plus grande partie de la maladie. Dans ces deux cas, les deux courbes sont également basses.

¹ Les recherches des courbes agglutinantes ont été faites exclusivement par un même observateur (P. Courmont) et toujours avec la même méthode.

Dans neuf observations, au contraire, nous avons une évolution inverse du pouvoir agglutinant et du nombre des leucocytes et polynucléaires, au moins pendant les principaux épisodes de la maladie.

L'observation la plus typique à ce point de vue est l'observation III ; on peut voir sur la courbe qu'au moment de la défervescence et des premiers jours de l'apyrexie, à mesure que la courbe agglutinante s'élève et monte à 400 et 500, la courbe leucocytaire baisse, et le chiffre des polynucléaires oscille entre 1000 et 2000.

Nous constatons de même l'opposition des courbes dans l'observation VII, au moment de l'apyrexie ; (ob. XII) pendant les premiers jours d'apyrexie définitive (du 50^e au 70^e jour) ;

Dans la courbe (obs. XVI), au moment de la défervescence définitive de la rechute ;

Dans obs. V, au moment de l'apyrexie (du 15^e au 21^e jour) ;

Dans obs. VIII, au moment de la défervescence (autour du 30^e jour).

Dans tous ces cas, nous voyons qu'au moment du maximum d'élévation de la courbe agglutinante correspond un abaissement plus ou moins marqué de la leucocytose, et surtout du pourcentage et du chiffre absolu des polynucléaires.

Enfin, dans trois observations (IV, IX et XVIII), nous voyons au contraire une agglutination peu élevée correspondre à des phases d'élévation assez forte de la leucocytose totale et des polynucléaires.

Nous ne tenons pas compte des données fournies

par les autres observations, que nous ne citons pas ici, soit parce qu'une complication en trouble la marche normale (obs. X et XI), soit parce que ces observations sont incomplètes au point de vue des rapports entre l'agglutination et la leucocytose.

En résumé, il n'y a donc pas habituellement de parallélisme entre les courbes agglutinantes et leucocytaires; en effet, dans 9 observations sur 12, il y a au contraire rapport inverse, principalement au moment de la défervescence.

Si donc nous comparons les variations leucocytaires avec la marche de l'agglutination, nous constatons les faits suivants :

Dans la période d'état de la maladie, la courbe agglutinante est d'ordinaire peu élevée, et nous avons vu pendant ce temps que la courbe leucocytaire est tantôt basse, tantôt élevée, tantôt oscillante.

A la période de défervescence et des premiers jours d'apyrexie, en général, dans les formes moyennes, la courbe agglutinante s'élève, comme l'a démontré P. Courmont, et nous avons vu que c'est précisément à cette période que s'abaisse considérablement et d'une façon constante l'ensemble des leucocytes et le pourcentage des polynucléaires. Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que coïncident l'élévation d'une courbe et l'abaissement de l'autre. Ce qui nous paraît en effet le plus constant d'après l'examen de nos observations, c'est que lorsque la courbe agglutinante s'élève un peu haut (au-dessus de 200), le chiffre des polynucléaires est très abaissé.

⋮ Nous n'avons qu'une observation qui plaide réelle-

ment contre ces vues, c'est l'observation VI. Mais la proposition inverse ne serait pas exacte, et nous ne voyons pas la leucocytose s'élever toujours lorsque le pouvoir agglutinant est peu élevé; cette dernière proposition ne serait constante que pour la période de guérison, où nous savons que l'agglutination disparaît tandis que la leucocytose revient à la normale.

En somme :

Il est rare de voir l'agglutination et la leucocytose marcher parallèlement dans la fièvre typhoïde, sauf lorsque leurs deux courbes sont également peu élevées.

Dans la généralité des cas, lorsque le pouvoir agglutinant est élevé, la courbe des leucocytes et des polynucléaires s'abaisse considérablement.

Comment expliquer cette dernière proposition ? Faut-il voir une relation de cause à effet entre l'augmentation du pouvoir agglutinant et la diminution des polynucléaires, ou une simple coïncidence ?

La coïncidence s'expliquerait par ce fait, qu'au moment de la défervescence se produit un certain nombre de modifications humorales assez constantes pour qu'elles présentent ordinairement les mêmes rapports et sans que cependant l'une soit forcément la cause de l'autre. D'autre part, on pourrait expliquer une relation de cause à effet par quelques hypothèses.

La première idée qui vient à l'esprit, est que ce serait la destruction des leucocytes et surtout des polynucléaires qui donnerait naissance à la substance agglutinante. Cette hypothèse est soutenable; elle rentrerait dans la catégorie de celles qui ont été invoquées par Metchnikoff et son école, pour expliquer les propriétés

immunisantes des sérums par la sécrétion ou la destruction des leucocytes. Mais elle a contre elle les expériences de Widal, d'Achard, montrant qu'en dehors de l'organisme le globule blanc ne sécrète pas de substance agglutinante.

Une autre hypothèse serait celle-ci : Lorsque le sang acquiert la propriété agglutinante, il acquiert en même temps une propriété chimiotactique, négative pour les leucocytes, et ceux-ci diminueraient dans la circulation.

Quoi qu'il en soit, il est bien certain que l'abaissement du chiffre des polynucléaires ne suffit pas à la production de la substance agglutinante, et que, d'autre part, cet abaissement n'est pas toujours nécessaire à la production d'un pouvoir agglutinant élevé, comme le prouvent certaines de nos observations (obs. VI ¹).

Application au diagnostic et au pronostic.

L'intérêt général et scientifique qui s'attache à l'étude que nous venons de faire pourra peut-être se doubler

¹ Nous n'avons donc pas obtenu les résultats que faisait prévoir la thèse de Martel. Nous n'avons même pas toujours constaté l'élévation en clocher de la courbe leucocytaire à la défervescence.

Comme on sait que l'élévation de celle-ci, aussi bien que le clocher du pouvoir agglutinant, lorsqu'ils existent, se produisent à des jours un peu variables de la période de défervescence, il est possible que dans les observations de Martel l'élévation du pouvoir agglutinant n'ait peut-être pas coïncidé avec celle de la leucocytose, puisque nous-même n'avons constaté cette coïncidence qu'une fois sur 18 observations.

d'un intérêt plus pratique au point de vue des applications.

Au point de vue du diagnostic, il n'y a pas de règles bien précises à établir ; mais enfin, l'existence d'une hypoleucocytose prolongée au cours d'une maladie fébrile sera toujours plutôt en faveur de la dothiènement-térie ; mais il faut bien savoir que l'hyperleucocytose même, jusqu'au tour de 12000, n'est point un élément contraire de diagnostic, puisque certaines formes de dothiènement-térie la présentent pendant toute la période d'état (obs. IV). Un des points qui serait susceptible d'application au diagnostic, s'il était d'une recherche rapide et si le séro-diagnostic n'existait pas, serait la courbe du chiffre des polynucléaires.

Quant au pronostic, il semble encore plus malaisé de tirer quelques données de tout ce que nous avons vu.

L'hyperleucocytose et l'augmentation parallèle du pourcentage des polynucléaires s'est rencontrée, en effet, aussi bien dans certaines formes très bénignes (obs. IV) qu'à la période ultime de certaines formes mortelles (obs. IX).

L'hypoleucocytose et l'hypopolynucléose, bien que s'observant surtout à la période de convalescence, ne sont pas des signes d'un pronostic bénin au cours de la maladie.

L'observation (XII) en est une preuve. Cependant, l'hypoleucocytose et l'abaissement du chiffre des polynucléaires coïncidant avec la disparition de la fièvre, semblent indiquer la terminaison de la maladie, et se rencontrent surtout, en somme, à la fin des for-

més bénignes. Mais ce n'est point une preuve d'une victoire définitive de l'organisme, et des rechutes peuvent survenir ensuite, comme le prouvent les observations XVII et XVI.

Néanmoins, cet abaissement de la leucocytose, du pourcentage des polynucléaires et du nombre total de ceux-ci, semble avoir la signification d'un phénomène critique indiquant la terminaison de la maladie, de même que souvent l'élévation de la courbe agglutinante.

En tout cas, on voit que la courbe leucocytaire ne donne pas pour le pronostic les renseignements que fournit la courbe agglutinante.

CONCLUSIONS

I. Dans les formes moyennes et bénignes de fièvre typhoïde, on constate généralement :

1° *Pendant la période d'état* : soit de l'hyperleucocytose, soit plus fréquemment de l'hypoleucocytose souvent très marquée, portant surtout sur les lymphocytes, car si le nombre des polynucléaires est souvent abaissé comme la leucocytose totale, leur pourcentage est presque toujours égal ou supérieur à la normale ;

2° *Vers la défervescence* : un relèvement assez fréquent de la leucocytose, n'atteignant généralement pas la normale, le plus souvent avec pourcentage variable des polynucléaires ;

3° A la fin de cette dernière période, ou dans les premiers jours d'apyrexie, un abaissement considérable et constant de la leucocytose totale, portant surtout sur les polynucléaires, dont le pourcentage est très abaissé (ordinairement au-dessous de 50 pour 100) ;

4° Au bout de quelques jours, un retour à la normale (ou quelquefois au-dessus) de la leucocytose, avec éléva-

tion plus rapide du nombre des lymphocytes que de celui des polynucléaires, dont le pourcentage reste assez longtemps peu élevé ;

5° On peut voir aussi des cas extrêmes très différents au point de vue de la leucocytose dans des formes également bénignes : soit hyperleucocytose constante (jusqu'à 12.000), soit hypoleucocytose constante (autour de 4.000) pendant toute la période fébrile.

II. *Dans le cas de complication*, il y a, soit hyperleucocytose et hyperpolynucléose extrêmement élevées lorsqu'il s'agit d'infection pneumococcique, soit évolution de la courbe leucocytaire, comme dans une seconde fièvre typhoïde, lorsque la complication est due au bacille d'Eberth.

III. Dans les formes graves prolongées à rechutes..., etc., on a une marche très variable de ces courbes leucocytaires, tantôt avec hyperleucocytose constante, tantôt avec des oscillations au-dessus et au-dessous de la normale.

IV. *Dans certaines formes à rechute*, on a souvent, lors de celles-ci, une marche de la courbe leucocytaire analogue à celle de la première atteinte.

V. Dans certaines formes mortelles, on peut observer une hyperleucocytose générale, avec augmentation du pourcentage et du nombre absolu des polynucléaires, pendant la dernière période de la maladie.

VI. Dans toutes ces formes irrégulières, nous avons constaté souvent de l'hypoleucocytose pendant la plus grande période de la maladie.

VII. Il n'y a pas, en général, de marche parallèle de la courbe agglutinante et du nombre des leucocytes ou des polynucléaires. Au contraire, ce qui est le plus constant, c'est l'abaissement considérable de ces derniers éléments lorsque la courbe agglutinante atteint un niveau élevé au moment de la convalescence.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
ARLOING.

Vu :

POUR LE DOYEN,
L'ASSESEUR
LACASSAGNE.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ

Pour le recteur et par délégation

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

E. CAILLEMER

TABLE

PRÉFACE	5
INTRODUCTION	7
HISTORIQUE	13
CHAPITRE PREMIER. — Etude de la Leucocytose dans les formes bénignes et moyennes de fièvre typhoïde . .	21
CHAPITRE II. — Formes mortelles, compliquées, prolongées à rechute	48
§ I. Formes mortelles	48
§ II. Formes compliquées	51
§ III. Formes prolongées	60
§ IV. — Formes à rechutes	71
CHAPITRE III. — Généralités ; rapports entre les variations de la Leucocytose et celles du pouvoir agglutinant.	
Applications au diagnostic et au pronostic . . .	86
Rapports entre la leucocytose et l'agglutination . . .	86
Application au diagnostic et au pronostic.	91
CONCLUSIONS	95

Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale et comparée
de l'Université de Lyon.

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE
A L'ÉTUDE
DE
LA LEUCOTHÉRAPIE



J B 23:2

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1903-1904. — N° 63.

Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale et comparée
de l'Université de Lyon.

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE

A L'ÉTUDE

DE

LA LEUCOTHÉRAPIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 21 décembre 1903

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri TOUZET

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à Louroux-Hodement (Allier), le 16 janvier 1879.



LYON, IMPRIMERIE R. SCHNEIDER

Quai de l'Hôpital, 9.

1903

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET DOYEN.
LACASSAGNE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.		BARD.
Clinique ophtalmologique		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales.		X.
Clinique des maladies des enfants.		GAYET.
Physique médicale		GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie		WEILL.
Matière médicale et Botanique		MONOYER.
Parasitologie.		HUGOUNENQ.
Anatomie		CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie.		BEAUVISAGE.
Physiologie		LORTET.
Pathologie interne.		TESTUT.
Pathologie externe		RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.		MORAT.
Anatomie pathologique		TEISSIER.
Médecine opératoire.		AUGAGNEUR.
Médecine expérimentale et comparée.		MAYET.
Médecine légale		TRIPIER.
Hygiène.		POLLOSSON (M
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		SOULIER.
		FLORENCE.

PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire M. DOYON.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des femmes.	MM. POLLOSSON (A.), agrégé.
Maladies des voies urinaires	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale.	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique	DEVIC, —
Accouchements.	FABRE, —
Matière médicale	MOREAU, —
Anatomie topographique.	DURAND, —

AGRÉGÉS

MM. ROUX.	MM. SIRAUD.	MM. BÉRARD.	MM. VILLARD.
COLLET.	DURAND.	SAMBUC.	TIXIER.
BOYER.	PIC.	BORDIER.	FABRE.
BARRAL.	PAVIOT.	COURMONT (P.).	REGAUD.
MOREAU.	NOVE-JOSSERAND.	CHATIN.	CAUSSE, ch...
VALLAS.			

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ARLOING, *Président* ; ROUX, *Assesseur* ;
MM. PAVIOT et COURMONT (P.), *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A mon Président de thèse

M. le Professeur ARLOING

CORRESPONDANT DE L'INSTITUT

Il y a deux ans que nous avons eu l'honneur d'être admis dans le laboratoire de Monsieur le professeur ARLOING. Qu'il nous permette de lui adresser aujourd'hui tous nos remerciements pour le charmant accueil qu'il nous a fait et pour toutes les marques de bienveillance qu'il n'a cessé de nous prodiguer. C'est lui qui nous a suggéré l'idée de notre thèse, mettant à notre disposition toutes les ressources de son laboratoire, et c'est sous sa haute direction que nous avons entrepris toutes nos expériences. Il veut bien nous donner une nouvelle preuve de sa bienveillance en acceptant la présidence de cette thèse, nous tenons à l'assurer de toute notre reconnaissance.

Monsieur le docteur DESCOS, préparateur au laboratoire de médecine expérimentale et comparée, s'est intéressé vivement à nous, au cours de notre séjour au laboratoire. Il nous a été d'un secours inappréciable dans toutes nos expériences et dans la rédaction de ce travail, ne nous ménageant ni sa peine, ni ses conseils éclairés; il a donc droit à toute notre gratitude.

Que Monsieur le docteur NICOLAS, chef des travaux, que Monsieur le professeur agrégé P. COURMONT soient également assurés de nos meilleurs sentiments.

Enfin, nous n'aurions garde d'oublier Monsieur le docteur MONTILLIER, qui fut notre premier maître, et qui nous a toujours témoigné beaucoup d'intérêt.

Messieurs les docteurs FOURNIER, BERTON, FOURCADE et COLIN voudront bien croire à tous nos remerciements, eux dont l'amitié nous fut si précieuse durant ces trois années d'école.

AVANT-PROPOS

Les très nombreux travaux accomplis ces dernières années, sur l'immunité et les moyens de défense de l'organisme, ne se sont pas bornés à des résultats théoriques mais ont déjà produit des effets pratiques dont la portée est considérable.

C'est ainsi que l'utilisation des propriétés antimicrobiennes et surtout antitoxiques, préventives ou curatives des sérums, constitue une méthode thérapeutique de grande valeur.

D'autre part, la connaissance du rôle de plus en plus important joué par les leucocytes dans la défense de l'organisme — puisque indépendamment des fonctions des leucocytes dans la phagocytose, ce serait encore aux leucocytes que, d'après METCHNIKOFF et ses élèves, les sérums emprunteraient toutes leurs propriétés —

a tout naturellement conduit à l'essai d'une méthode thérapeutique nouvelle : le traitement par les leucocytes eux-mêmes, la « leucocythérapie », encore désignée sous le nom de « leucocythérapie » (LANDOUZY) ou pour simplifier la « leucothérapie », terme qui tend à entrer dans le langage médical courant.

Notre maître, le professeur ARLOING, a été un des premiers à se demander si, en élevant artificiellement la leucocytose des animaux, on augmenterait pas par là-même leur résistance aux infections et aux intoxications. C'est la vérification expérimentale de cette idée que notre maître a bien voulu nous confier il y a deux ans, à notre entrée dans son laboratoire, qui constitue l'origine de notre travail inaugural.

A vrai dire, la méthode leucothérapique est encore dans sa toute première enfance ; les essais qui ont été faits sont rares, encore peu concluants, d'ailleurs fort peu connus. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de les réunir ici dans un chapitre d'ensemble qui constituera la première partie de notre travail.

La deuxième partie sera réservée à l'exposé de nos expériences personnelles et de la technique que nous avons adoptée dans nos recherches.

Nous verrons ensuite s'il est possible de tirer quelques conclusions sur la valeur de la méthode leucothérapique.

PREMIÈRE PARTIE

EXPOSÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION DE LA "LEUCOTHÉRAPIE"

CHAPITRE PREMIER

ORIGINE DE LA LEUCOTHÉRAPIE : LE RÔLE DES LEUCOCYTES DANS LA DÉFENSE DE L'ORGANISME

C'est à **METCHNIKOFF** (1) que revient l'honneur d'avoir montré, le premier, le rôle joué par les globules blancs dans la défense de l'organisme contre les agents infectieux. Ses premiers travaux pour établir la réalité de ce qu'il considérait d'abord comme des hypothèses, il les fit à Messine, en 1882, sur des êtres inférieurs. Frappé de la théorie de l'inflammation, exposée par **CONHEIME** dans son traité de pathologie générale, il traumatisa des bifnnares ou larves d'étoiles de mer, produisant ainsi au point blessé une affluence considérable de cellules amiboïdes ; il en conclut que les leucocytes jouaient un rôle considérable dans la défense

(1) **METCHNIKOFF**. — *L'Immunité dans les maladies infectieuses*. 1901.

contre les agents extérieurs, théorie absolument opposée aux idées régnantes à ce moment.

Ces premiers résultats conduisirent tout naturellement l'auteur à rechercher le rôle de ces mêmes leucocytes, non plus seulement dans les inflammations locales, mais dans les infections générales et les intoxications. Ainsi, un peu plus tard, en 1883, il eut l'idée de s'adresser aux vertébrés, montrant que l'introduction dans l'organisme d'un agent étranger septique ou non amène de l'inflammation avec diapédèse de globules blancs. Il distingue deux variétés de globules blancs : les uns semblent aptes à résorber les cellules animales et les globules sanguins : ce sont les macrophages ; les autres s'attaquent de préférence aux microbes : ce sont les microphages.

Ces mêmes leucocytes, après avoir entouré les microbes, les englobent et leur fournissent un milieu très défavorable où ceux-ci ont vite fait de périr ; au cas où il s'agit de microbes très résistants, comme le bacille de Koch, ils ne peuvent « germer ni se reproduire ». Il s'agit donc là d'une véritable digestion phagocytaire se faisant, paraît-il, dans un milieu faiblement acide, mais pouvant également s'accomplir dans un milieu alcalin. Ce terme de « phagocytisme » fut créé par METCHNIKOFF lui-même et la théorie basée sur cette propriété des cellules défensives devint la *théorie phagocytaire*.

METCHNIKOFF, à la suite de nombreuses recherches, s'est ensuite attaché à démontrer qu'en plus de ce rôle antimicrobien, les leucocytes joueraient également un rôle antitoxique par suite de la sécrétion d'une sub-

tance capable d'atténuer, sinon de détruire, l'action nocive des différentes toxines introduites dans l'organisme. En effet, il se passe pour celles-ci ce qui se passe dans les infections bactériennes : la pénétration d'une toxine dans l'organisme provoque une hyperleucocytose très prononcée : rien d'étonnant à ce que les leucocytes augmentés de nombre soient producteurs d'antitoxines ou même absorbent directement les toxines. M. METCHNIKOFF n'a-t-il pas démontré, en 1898, que chez la poule une partie de la toxine tétanique est absorbée par les leucocytes. « Il se pourrait donc bien que ce fussent précisément les leucocytes qui rempliraient le rôle de protéger l'organisme contre la pénétration de ce poison dans les centres nerveux sensibles. » De même « la grande sensibilité des leucocytes vis-à-vis des toxines microbiennes permet de supposer que ces cellules ont une importance dans la lutte de l'organisme contre les poisons. »

Ne pourrait-on même pas aller plus loin et penser que les différentes propriétés bactéricides que l'on attribue aux humeurs de l'organisme, elles les empruntent probablement aux leucocytes.

Quoi qu'il en soit, la théorie phagocytaire fut bien mal accueillie au début, par la plupart des savants qui s'occupaient de la question, et Lord LISTER, à un congrès britannique, en 1896, ne craignit pas de dire : « Si jamais il y a eu un chapitre romanesque en pathologie, c'est assurément celui de l'histoire du phagocytisme ». En Allemagne, nouveaux adversaires avec BAUMGARTEN, ZIEGLER, WEIGERT, BUCHNER surtout qui, bien que

le plus endurci, finit par déclarer au Congrès international de médecine de Paris, en 1900, que « l'activité phagocytaire a, dans beaucoup de cas, une importance décisive pour vaincre les processus infectieux ».

A l'heure actuelle, bien que la lutte ne soit pas entièrement finie et qu'à chaque instant des discussions soient rallumées sur ce sujet, la théorie des phagocytes compte de plus en plus d'adeptes et chaque jour paraissent de nouveaux travaux pour démontrer le rôle considérable joué par les leucocytes dans toutes sortes d'infections et d'intoxications.

La diphtérie, par exemple, est peut-être l'infection qui a donné lieu au plus grand nombre de travaux soit cliniques, soit expérimentaux. A son sujet, les résultats furent contradictoires dès le début, et les auteurs ne paraissent pas encore tout à fait d'accord. Ainsi, en 1894, GABRITCHEWSKY (1) constate une hyperleucocytose progressive et très élevée dans les cas mortels d'infection diphtérique, une hyperleucocytose légère ou leucocytose nulle dans les cas suivis de guérison.

CHATENAY (2), la même année, tire des conclusions d'un très petit nombre d'expériences et arrive à des résultats différents pour chacune d'elles.

En 1897, MM. NICOLAS et P. COURMONT (3), reprenant cette question de la leucocytose dans le cours de

(1) GABRITCHEWSKY. — Leucocytes dans la diphtérie, *Annales Institut Pasteur*, décembre 1894.

(2) CHATENAY. — *Réactions leucocytaires vis-à-vis de certaines substances végétales et animales*. Thèse de Paris, 1894.

(3) NICOLAS et P. COURMONT. — Etude de la leucocytose dans l'intoxication et l'immunisation expérimentale par la toxine diphtérique. *Archives de Médecine expérimentale*, juillet 1897.

l'intoxication expérimentale par la diphtérie, concluent que « dans l'intoxication rapide par doses massives de toxine diphtérique, le lapin ne présente jamais d'hypoleucocytose, mais plus souvent une hyperleucocytose très légère, et plus rarement une hyperleucocytose très élevée ; l'intoxication lente produit presque toujours une hyperleucocytose dont le degré est variable, plutôt selon la susceptibilité de l'animal que selon la dose injectée... Ces phénomènes doivent faire considérer l'hyperleucocytose comme une réaction de défense de l'organisme au cours de l'intoxication ».

D'après BESREDKA (1), il ne faut pas considérer dans l'intoxication diphtérique une variation quantitative totale des leucocytes, mais une variation quantitative spécialisée, une hyperpolynucléose ; or, pour METCHNIKOFF, le polynucléaire est l'élément essentiel de la phagocytose.

Il semble donc exister un rapport direct et proportionnel de la leucocytose et de l'intoxication diphtérique.

En 1898, METCHNIKOFF (2), recherchant l'influence de l'organisme sur les toxines et en particulier sur les toxines tétaniques, a vu que les leucocytes (comme cela a déjà été dit précédemment) étaient capables d'absorber les toxines comme ils sont capables d'englober et de tuer les microbes. L'injection de toxine tétanique à des poules, animaux très résistants, et à des cobayes,

(1) BESREDKA. — Leucocytose dans la dyphérie, *Annales Institut Pasteur*, 1898.

(2) METCHNIKOFF. — Leucocytose et toxine tétanique, *Annales Institut Pasteur*, 1898.

animaux beaucoup plus sensibles à cette toxine, produit une hyperleucocytose considérable : « ce sont ces leucocytes augmentés de nombre qui s'emparent de la toxine et la détruisent ».

Cette hyperleucocytose polynucléaire s'observe également dans les infections pyogènes, qu'il s'agisse de streptocoques, de staphylocoques ou de pneumocoques. Dans la pneumonie, par exemple, on a remarqué que la courbe leucocytaire suivait dans les grandes lignes celle de la température et qu'il y avait rapport direct entre l'intensité de la leucocytose et l'évolution favorable de la maladie.

L'évolution de la leucocytose suit aussi la courbe thermique dans l'érysipèle (CHANTEMESSE et REY), dans les suppurations chaudes où l'évacuation du pus coïncide avec une chute de la leucocytose.

Même dans les maladies qui n'ont pas cette marche cyclique, nous voyons la leucocytose aller avec la température, tels le rhumatisme articulaire aigu, la blennorrhagie, les angines.

Dans toutes ces affections, une hypoleucocytose est généralement l'indice d'un état très grave.

Dans les maladies à leucocytose mononucléaire, la courbe leucocytaire ne paraît pas aussi régulière (variole, fièvre typhoïde) ; néanmoins, il y a hypermononucléose plus ou moins considérable suivant que l'organisme se défend bien ou mal. C'est ce qu'ont vu MM. Jules COURMONT et LESIEUR (1) dans l'étude très

(1) J. COURMONT et LESIEUR. — Formule hémoleucocytaire dans la rage. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, février 1901.

approfondie qu'ils ont faite de la marche de la formule hémoleucocytaire dans la rage.

Il faut dire par contre que, dans quelques maladies, il est de règle d'observer une hypoleucocytose ou leucopénie : la malaria en est le type (ROGERS).

Enfin, d'une façon générale, dans la convalescence des maladies infectieuses, c'est-à-dire dès que l'organisme n'a plus à soutenir la lutte contre les différents agents qui s'acharnaient contre lui, il y a retour des leucocytes au chiffre normal.

Synthétisons maintenant ces divers résultats, à peu près identiques entre eux, soit pour les infections, soit pour les intoxications en général ; nous voyons que les variations dans le nombre des leucocytes indiquent la plus ou moins grande résistance de l'organisme et sa défense plus ou moins énergique ; ainsi l'*hyperleucocytose* progressive et régulière est l'indice d'une résistance énergique de la part du sujet et fait présager une heureuse issue ; au contraire, l'*hypoleucocytose* progressive indique que la résistance de l'organisme est minime et insuffisante et apporte un pronostic défavorable.

L'idée de la *leucothérapie* est dès lors tout à fait justifiée ; il s'agit d'augmenter la résistance des sujets en augmentant leur leucocytose par l'injection de substances capables de produire la multiplication des globules blancs.

CHAPITRE II

ESSAIS EXPÉRIMENTAUX DE " LEUCOTHÉRAPIE "

Les premiers essais leucothérapiques tentés au point de vue expérimental remontent à 1894 et ont été entrepris par JAKSCH (1), de Prague. On sait que, dans une pneumonie, l'absence de leucocytose est l'indice d'une grande virulence du pneumocoque, donc l'indice d'un mauvais pronostic, et qu'inversement s'il n'y a pas de tare organique ou fonctionnelle, l'existence d'une hyperleucocytose est d'un pronostic favorable. C'est, partant de ce principe, que JACKSCH produisit d'abord, sur un animal sain, de la leucocytose soit par inoculation de certaines toxines (tuberculose de Koch, culture de staphylocoque jaune stérilisée par l'ébullition) soit d'un médicament comme la pilocarpine. Répétant la même inoculation sur un animal auquel il avait le soin d'injecter préalablement une culture de pneumocoques, il vit que cette inoculation n'avait plus au-

(1) Cité par LANDOUZY. — Article « Pneumococcie » du *Traité de Médecine* de BROUARDEL et GILBERT. Tome I, p. 618.

cun effet leucocytogénique par suite de l'action toxique du pneumocoque sur les globules blancs.

Un an plus tard, en 1895, LÆWY et RICHTER(1), continuant cette question de la leucothérapie, nous ont laissé des travaux très intéressants sur le choléra des poules, la toxine diphtérique et le pneumocoque. La spermine fut leur substance de choix pour produire l'hyperleucocytose chez les animaux qu'ils soumirent aux infections précitées.

Voici le résultat de quelques-unes de leurs expérimentations toutes faites sur l'animal ordinaire des laboratoires, le lapin.

Expérience avec le choléra des poules.

a) Injection de 0 gr. 01 d'une culture de choléra des poules en bouillon.

La température monte à 41°2 et l'animal succombe un jour après l'injection.

b) Même injection de 0 gr. 01 d'une culture de choléra des poules en bouillon. En plus, injection intraveineuse de 1, 5 gr. de spermine.

La température baisse progressivement oscillant entre 39°2 et 39°8. Trois jours après l'animal redevient gai, il mange ; quatre jours après il est guéri.

c) Avec 0 gr. 15 de la même culture :

Mort au bout d'un jour.

d) Avec 0 gr. 015 de la même culture, mais avec adjonction d'une injection intraveineuse de 2 grammes de spermine et de 1 gr. le lendemain :

Mort au bout de deux jours.

(1) LÆWY et RICHTER. — *Archiv. für Pathologie Anatomic*, C. L. I, 2^e.

Expérience avec le pneumocoque.

a) Injection sous-cutanée à un chien de 0,00005 d'une culture de pneumocoques en bouillon.

La température monte à 40°8 et l'animal meurt deux jours après.

b) Même injection de culture de pneumocoques; en plus, injection intraveineuse de 1 gr. 5 de spermine.

L'animal succombe trois jours après.

c) Injection sous-cutanée de 0,0001 de la même culture. Mort deux jours après.

d) Même injection; en plus, injection intraveineuse de 1 gr. 5 de spermine, le lendemain et le surlendemain, 1 gr.

L'animal survit et 7 jours après la guérison est achevée.

La spermine, dans ces cas, a produit une hyperleucocytose assez active oscillant entre les chiffres de 18.000 à 26.000.

Ces auteurs ont également eu des résultats satisfaisants avec la nucléine à la dose de 0 gr. 15 en injection intraveineuse.

D'une façon générale, c'est avec le pneumocoque que leurs essais ont été le plus concluants; avec la toxine dyphtérique, et surtout avec le choléra des poules, ils n'ont pu obtenir de succès appréciable.

Il découle en outre de leurs expériences qu'il faut tenir un compte énorme du moment où est faite l'injection de substance leucocytogène : cette injection est-elle faite simultanément avec l'injection de toxine et répétée le lendemain, l'organisme résiste beaucoup mieux à l'infection, et si l'animal ne guérit pas, du moins la survie est-elle très notable. Cette injection est-elle faite au contraire deux heures après celle de la

toxine, la mort de l'animal n'est que très peu retardée.

Après LÆWY et RICHTER arrive JACOB (1) en 1896, qui publie ses expériences personnelles dans un article intitulé : « De l'influence des variations leucocytaires produites artificiellement sur l'évolution des maladies infectieuses ». Après un résumé de la question de la leucocytose et de la théorie phagocytaire de METCHNIKOFF, l'auteur donne un aperçu des principaux travaux entrepris dans cette voie par différents expérimentateurs allemands. Il expose les expériences de LÆWY et RICHTER (2), de GOLSCHEIDER et d'autres encore faites dans le but de montrer les relations existant entre la leucocytose et les maladies infectieuses. Lui-même ensuite, parle de sa propre méthode et des résultats qu'il a obtenus.

Il injecte chez des animaux tantôt à la phase d'hypo-leucocytose, tantôt à la phase d'hyperleucocytose, des microbes, qui dans l'espèce étaient soit, le bacille de la septicémie des souris, soit le pneumocoque. Dans le premier cas la température de l'animal monte rapidement et la mort suit à brève échéance ; dans le second, la température se maintient à la normale ; s'élève-t-elle au contraire, c'est pour redescendre au bout de quelques jours. Dans ce cas, l'animal guérit.

L'injection thérapeutique leucocytogène est donc bien plus souvent suivie de succès lorsqu'on a soin de la faire au moment où les globules blancs de l'animal circulent déjà en grand nombre dans le sang.

(1) JACOB. — *Zeitschrift für Klinische Medicine*, 1896.

(2) *Loco citato*.

Pour produire cette hyperleucocytose artificielle, JACOB s'est adressé à l'hémialbumose ou à protalbumose en injection sous-cutanée à la dose de 5^{cm}10 ou en injection intraveineuse à la dose de 1^{cm}4. Il a eu, par ce moyen, des hyperleucocytoses parfois énormes, pouvant s'élever jusqu'au chiffre de 40.000 leucocytes par millimètre cube.

Dans un second travail, le même auteur fit à des lapins des injections de sérum, de sang et d'extrait de leucocytes ; opérant comme précédemment il vit que le sérum et le sang ne donnaient pas d'aussi bons résultats que l'extrait de leucocytes.

La même année, les injections d'albumose ont également donné entre les mains de HAHN (1), quelques résultats favorables dans des infections charbonneuses.

Un an plus tard, en 1897, GRAMMATSCHIKOFF (2), pour protéger des animaux de la même infection, s'est servi d'extrait de testicule et d'extrait de thymus : ses expériences ont presque toutes été négatives.

PAWLOWSKI (2), a produit, toujours à la même époque, une chimiotaxie positive à l'aide de la protéine ; il a fait plus, il a amené la guérison et même l'immunité contre une de ces infections arrivée déjà à un stade très avancé.

Au congrès de Budapest, VAUGHAN (2) rapporte l'expérience suivante : il a pu, par une injection sous-cutanée d'acide nucléique, immuniser des lapins contre des inoculations de cultures virulentes de diplocoques

(1) HAHN. — *Archiv. für Hygiene*, 1896.

(2) Auteurs cités par M. LABBÉ. — Dans l'article « Essais de Leucothérapie dans les infections ». *Presse médicale*, juill. 1903.

de la pneumonie. « En continuant longtemps ces injections de nucléine on peut avoir, dit-il, une immunisation permanente. »

L'injection de peptone, de protalbumose et de spermine a également donné quelques hyperleucocytoses à KRAUSMANN (1), qui, en 1898, employa ces diverses substances pour protéger des lapins contre la bactérie charbonneuse, le bacille du choléra et le pneumocoque.

Il n'est pas jusqu'à l'extrait de sangsue dont on ne se soit servi comme substance leucocytogène. C'est BOSC et DELEZENNE (2) qui, s'adressant à des lapins et à des chiens, ont utilisé cette substance anticoagulante. Ils constatèrent qu'avec l'injection préventive et intraveineuse de cette dernière, le colibacille et le streptocoque virulents n'avaient presque plus d'action nocive sur l'organisme des animaux inoculés.

(1) Thèse de Saint-Pétersbourg, 1898.

(2) Auteurs cités par M. LABBÉ. — *Loc. cit.*

CHAPITRE III

ESSAIS CLINIQUES DE "LEUCOTHÉRAPIE"

Peut-être pourrait-on faire entrer dans la « leucothérapie » l'ingénieuse méthode des abcès de fixation imaginée à Lyon en 1892 par le professeur FOCHIER (1), puisque l'injection de térébenthine a pour but de provoquer une leucocytose locale destinée à localiser, à « fixer » et à affaiblir les germes nuisibles répandus dans tout l'organisme ; mais comme il s'agit là d'une méthode bien spéciale dont l'étude demanderait seule de grands développements et qui, d'ailleurs, a été traitée à maintes reprises, nous ne nous y arrêterons pas davantage.

Les premiers essais de « leucothérapie » tentés au point de vue clinique furent faits par WALDSTEIN (2), en 1895, dans des cas de diphtérie.

WALDSTEIN eut l'idée de faire des injections de

(1) FOCHIER. — *Société obstétricale de France*, 1892.

(2) WALDSTEIN. — *Berl. Klin. Woch.*, 1895.

pilocarpine dans cette infection pour empêcher l'abaissement du chiffre des lymphocytes succédant à l'injection de sérum ; or, la maladie a une issue d'autant plus favorable que les lymphocytes reviennent plus vite à leur chiffre normal. Il injectait 2 milligrammes environ par jour, pendant huit ou dix jours, sans produire ni sueur ni salivation, et il eut dès le début de cette médication une augmentation des lymphocytes, un abaissement de la température, une amélioration de l'état général.

Il appliqua la même médication dans des cas d'adénites secondaires pour lesquelles il eut également abaissement de la température, en plus, diminution des tumeurs et disparition des troubles de compression. Dans les intervalles du traitement, il y eut moins de lymphocytes, réascension thermique, réapparition des phénomènes douloureux.

Nous avons hâte d'arriver à d'autres travaux très sérieux élaborés sur cette question et parus en 1896 dans le *Centralblatt für Gynœkologie*. Ils sont résumés dans un article du Docteur HOFBAUER (1) sous ce titre : « Sur la production d'une leucocytose artificielle dans le traitement de la fièvre puerpérale septique ».

Dans cet opuscule, l'auteur, après quelques mots sur les phénomènes de phagocytose, parle des applications de cette nouvelle méthode à la thérapeutique et des expériences du professeur HORBACZEWSKI, faites dans le but de trouver un principe leucocytogène actif.

(1) HOFBAUER. — *Centralblatt für Gynœkologie*.

Ce principe, découvert par HORBACZEWSKI, était la nucléine. C'est également celui dont HOFBAUER se servit pour produire l'hyperleucocytose chez ses malades atteintes de fièvres puerpérales. Disons, avant d'aller plus loin, que les résultats obtenus dépassèrent ce qu'il attendait.

Tout d'abord, il faut noter l'influence de ce traitement sur l'état général : celui-ci se relève très vite, la malade sort de son apathie et arrive à répondre très bien aux questions posées ; son pouls redevient bon la coloration ictérique de la peau disparaît et l'appétit reprend.

L'influence sur l'état local n'est pas moins considérable : les ulcères se modifient très rapidement, leur surface devient fraîche et se met à bourgeonner. Dans l'endométrite, la putréfaction diminue.

On constate quelquefois, dans les 24 premières heures, une élévation brusque de la température suivant l'injection de nucléine, mais il se fait vite une chute très brusque : ainsi, dans un cas, la courbe monta à 41° 6 pour tomber rapidement à 37° 8. Du reste, chez les sujets sains, cette leucocytose artificielle donne de semblables élévations de température.

L'injection de nucléine a également un retentissement sur le système osseux, qui se traduit par une sensibilité très grande, surtout appréciable du côté des tibias. N'est-ce pas, en effet, dans la moelle osseuse qu'a lieu la formation des leucocytes, et cette hyperactivité médullaire ne suffit-elle pas à expliquer ces phénomènes douloureux ?

Enfin, l'expérimentateur a vu que la production

d'acide urique coïncidait avec les variations du nombre des leucocytes dans le sang.

Citons encore, en 1896, les essais de MÜLLER et GOLDSCHIEDER (1) qui firent des injections d'extrait de rate dans des cas de tétanos, d'infection putride et à pneumocoques. Pour la première affection, ce traitement ne donna rien ; pour les deux autres il fut en partie douteux, en partie favorable. Aussi ces auteurs se montrèrent-ils très réservés sur le succès obtenu et pensèrent que la production artificielle d'hyperleucocytose était peu importante dans la thérapeutique humaine.

KUHNAU et WEISS (2), en 1897, traitant des pseudo-leucémiques par des injections de pilocarpine, observèrent les phénomènes suivants : après chaque injection de pilocarpine, le nombre des leucocytes qui se tenait à la normale ou même au-dessous, montait aussitôt. Aucun malaise, au contraire, amélioration notable. Les masses ganglionnaires diminuaient, l'état général se relevait, la rate augmentait. Cependant la dépression des forces devint extrême, des œdèmes apparurent et la mort survint.

Voulons-nous maintenant résumer en quelques mots les appréciations des auteurs qui nous ont précédé dans cette étude clinique et expérimentale de la leucothérapie ?

Il nous est facile de voir que les résultats obtenus n'atteignirent probablement pas ceux auxquels ils s'attendaient. JAKSCH, de Prague, dans ses essais de

(1) *Verhandlungen der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin.*

(2) KUHNAU et WEISS. — *Zeischrift für Klin-Medicin*, 1897.

leucothérapie dans la pneumococcie, n'est pas du tout arrivé aux conclusions cherchées. LÆWY et RICHTER, un peu plus heureux, prétendent avoir eu quelques expériences concluantes en expérimentant sur le pneumocoque à l'aide d'injections de spermine.

La protalbumose en injection sous-cutanée, toujours dans des infections à pneumocoques, a peut-être donné à JACOB quelques succès, mais non assez probants pour qu'il faille s'y arrêter.

Quant à HAHN, GRAMMATSCHIKOFF, PAWLOWSKI, VAUGHAN, KRAUSMANN, BOSC et DELEZENNE, leurs expériences furent en grande partie négatives.

En clinique, WALDSTEIN, dans quelques cas de diphthérie, semble avoir eu avec la pilocarpine une diminution d'intensité de quelques symptômes graves. HOFBAUER, avec la nucléine d'HORBACZEWSKI, a traité victorieusement quelques fièvres puerpérales, notant presque chaque fois une amélioration sensible de l'état général.

Moins bons furent les résultats obtenus par MULLER et GOLSCHIEDER, KUHNAU et WEISS, ceux-là en traitant des pneumoniques et des tétaniques par de l'extrait de rate, ceux-ci en faisant agir la pilocarpine chez des pseudoleucémiques.

DEUXIÈME PARTIE

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE

A. — CHOIX D'UNE SUBSTANCE LEUCOCYTOGÈNE

De nombreuses substances peuvent provoquer la leucocytose. C'est ainsi qu'on a préconisé tour à tour : la spermine (1), l'albumose (2), l'extrait de rate (3), la pilocarpine (4), les toxines animales et végétales (5), la nicotine et la cocaïne (6) et bien d'autres encore. Plus récemment, MM. STASSANO et BILLON (7) ont

(1) LÆWY et RICHTER, *loco citato*.

(2) JACOB, *loc. cit.*

(3) MULLER et GOLSCHIEDER, *loc. cit.*

(4) HORBACZEWSKI, *Sitzungsberichte Wien Akademie* 1891-92. — KUHNAU et WEISS, *loc. cit.*

(5) CHATENAY, *loc. cit.*

(6) D^r DIRCKS DILLY. — *Leucocytoses toxiques chez les animaux normaux et splénectomisés*. Thèse de Lyon, 1902.

(7) STASSANO et BILLON. *Etudes sur la leucocytose. Comptes rendus de la Société de Biologie*, mai 1903.

constaté une assez forte leucocytose par l'injection d'un produit qui provoque chez les petits animaux une augmentation rapide mais passagère du nombre des globules blancs, tandis que chez le cheval et la vache cette augmentation est plus lente. Cette nouvelle substance est fabriquée industriellement sous le nom de « Talliamine ». Ainsi un lapin de 2 kil., qui reçoit une injection intraveineuse de 2^{cc} et dont la leucocytose = 13.500, donne vingt minutes après 9.750, et quarante minutes après 45.750 pour redescendre progressivement jusqu'à 11.250 en trois heures de temps. Ces mêmes auteurs ont constaté que cette hyperleucocytose portait sur les polynucléaires ; antérieurement ils avaient produit une leucocytose active dans le péritoine du cobaye par des injections de lécithine.

A quelques jours d'intervalle, MM. Marcel LABBÉ et Léon LORTAT-JACOB (1), dans une étude de l'action de l'iode sur le tissu lymphoïde, ont vu que les injections sous-cutanées d'iode produisaient une hyperactivité des organes lymphoïdes, rate et ganglions. Il y a dans ce cas hyperleucocytose active avec prédominance de mononucléaires.

Ces derniers moyens nous étaient naturellement inconnus quand nous avons entrepris nos expériences, aussi n'avons-nous pu vérifier leur valeur.

Des divers essais que nous avons entrepris, il nous a paru résulter que toutes les substances leucocytogènes étaient loin d'être inoffensives.

(1) MM. LABBÉ et LÉON L.-JACOB. — Action de l'iode sur le tissu lymphoïde. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, mai 1903.

Aussi au début nous sommes-nous servis du sérum physiologique à 7‰ en injection intrapéritonéale. Nous en injections 5 à 6^{cc} chez le cobaye et 10 à 20^{cc} chez le lapin. Ces injections étaient répétées tous les deux ou trois jours pour maintenir à un taux à peu près constant le chiffre des leucocytes. Nous avons obtenu de la sorte des leucocytoses assez fortes pouvant s'élever jusqu'au chiffre de 30.000 leucocytes par millimètre cube et même plus.

Voici par exemple les résultats de deux de nos expériences :

A. — Cobaye de 670 gr.

25 février.	—	Leucocytose.		=	8.680
		Injection de 5 ^{cc} d'eau salée.			
26 février.	—	Leucocytose.		=	11.873
27	—	—		=	13.425
28	—	—		=	14.400
1 ^{er} mars.	—	—		=	13.082
4	—	—		=	19.096
7	—	—		=	19.200
8	—	—		=	14.028
10	—	—		=	7.750
11	—	—		=	5.673
13	—	—		=	5.580

B. — Lapin de 1950 gr.

28 mars.	—	Leucocytose.		=	10.400
		Injection de 10 ^{cc} d'eau salée.			
30 mars.	—	Leucocytose.		=	31.620
1 ^{er} avril.	—	—		=	16.120
3	—	—		=	18.220
		Injection de 20 ^{cc} d'eau salée.			

7	avril.	—	Leucocytose.	= 21.700
9	—	—	—	= 25.000
			Injection de 20 ^{cc} d'eau salée.	
12	avril.	—	Leucocytose.	= 22.320
15	—	—	—	= 26.660
17	—	—	—	= 26.000
20	—	—	—	= 34.960

Mais comme il est possible que dans les résultats obtenus interviennent d'autres conditions que l'hyperleucocytose, comme par exemple l'élévation de la tension artérielle, les phénomènes de diurèse, la dépuration du sang que peut provoquer le sérum artificiel, nous avons dans une deuxième série d'expériences donné la préférence à la *nucléine*. C'est une substance extraite du noyau des cellules organiques et qu'on retire du jaune d'œuf de poule, de la levûre de bière, de la pulpe splénique, du foie, du lait de vache, etc... Celle que nous avons choisie est la nucléine dite d'HORBACZWESKY (1).

Nous avons toujours fait des injections sous-cutanées, vu leur simplicité avec une solution préparée de la façon suivante :

Nucléine d'Horbaczewski . . .	0 g. 50
Dissoute et triturée dans :	
Eau distillée	q. s.
Ajoutez :	
Acide phénique	0 g. 50
Eau distillée	q. s. pour 100 ^{cc}
Filtrez.	

(1) Cité par le docteur HOFBAUER. — *Centralblatt für...*, déjà cité,

Cette solution contient 0 gr. 005 de nucléine par centimètre cube ou seringue de Pravaz.

Nous injections un quart ou un tiers de centimètre cube chez le cobaye, suivant le poids, et un centimètre cube environ chez le lapin, soit en général un demi-centimètre cube par kilog. de poids vif. Nous répétons ces injections tous les deux jours, car l'effet de chaque injection se faisait sentir pendant celaps de temps souvent même un peu plus.

Voici comme exemple quelques chiffres obtenus par la nucléine.

A. — Cobaye de 555 gr.

1 ^{er} avril. — Leucocytose	= 9.300
Injection de 1/2 ^{cc} de nucléine.	
2 avril. — Leucocytose	= 24.000
Injection de 1/2 ^{cc} de nucléine.	
3 avril. — Leucocytose	= 16.000
4 — — — — —	= 12.000
Injection de 1/2 ^{cc} de nucléine.	
5 avril. — Leucocytose	= 20.000
6 — — — — —	= 12.400
7 — — — — —	= 6.000

B. — Lapin de 2.000 gr.

1 ^{er} avril. — Leucocytose	= 12.950
Injection de 1 ^{cc} de nucléine.	
2 avril. — Lencocytose	= 15.000
Injection de 1 ^{cc} de nucléine.	
3 avril. — Leucocytose	= 22.000
4 — — — — —	= 12.400
Injection de 1 ^{cc} de nucléine.	
5 avril. — Leucocytose	= 22.000
6 — — — — —	= 35.000
7 — — — — —	= 37.000

C. — **Cobaye** de 400 gr.

6 mai. — Leucocytose.	= 15.000
Injection de 1/4 ^{cc} de nucléine.	
1/2 heure après. — Leucocytose . .	= 9.300
1 heure après. —	= 18.600
2 — — — — —	= 24.800
7 mai. — Leucocytose	= 30.000
8 — — — — —	= 24.000

D. — **Lapin** de 1690 gr.

6 mai. — Leucocytose	= 13.000
Injection de 1 ^{cc} de nucléine.	
1/2 heure après. — Leucocytose. .	= 9.300
1 heure après. —	= 30.000
2 — — — — —	= 37.000
7 mai. — Leucocytose	= 28.700
8 — — — — —	= 35.000

Nous avons de plus recherché la formule hémoleucocytaire déterminée par les injections de nucléine. Voici nos résultats :

A. — **Cobaye** de 450 gr.

Injection de 1/4 ^{cc} de nucléine.			
Polynucléaires . .	= 50	Mononucléaires	= 50
1 heure après,			
Poly	= 75	Mono	= 25
2 heures après,			
Poly	= 80	Mono	= 20
5 heures après,			
Poly	= 70	Mono	= 30
24 heures après,			
Poly	= 70	Mono	= 30

B. — **Lapin** de 1850 gr.

Polynucléaires . . = 40 Mononucléaires = 40

Injection de nucléine 2^o.

1 heure après,

Poly = 45 Mono = 55

2 heures après,

Poly = 65 Mono = 35

5 heures après,

Poly = 75 Mono = 25

24 heures après,

Poly = 70 Mono = 30

Il est facile de voir par ce simple tableau que ce sont les polynucléaires qui augmentent de nombre à la suite de l'introduction de nucléine dans l'organisme.

B. — PLAN GÉNÉRAL DE NOS EXPÉRIENCES

Avant de procéder à des expériences, nous avons soin de toujours diviser nos animaux en deux séries parallèles, mises exactement dans les mêmes conditions de poids, si faire se pouvait, d'âge, de nourriture, logeant dans la même écurie avec la même température ambiante.

Les uns étaient traités, les autres non traités : chez tous nous recherchions la leucocytose avant chaque expérience. Les animaux témoins étaient injectés soit avec une toxine, soit avec une culture microbienne dont nous connaissions parfaitement la virulence ; les « leucocytés » recevaient la même injection, en plus une injection de substance leucocytogène répétée tous les deux ou trois jours comme il a été dit plus haut.

Nous faisons très souvent dans le cours de nos expériences des numérations de globules blancs chez nos

animaux et notions chaque jour avec une scrupuleuse exactitude les symptômes observés chez chacun d'eux avec la date exacte de la mort.

Nous n'avons pas manqué non plus de faire l'autopsie de chaque animal et de relater soigneusement les lésions trouvées et lorsqu'il s'agissait d'abcès ou de collection purulente quelconque, nous avons toujours procédé à un examen microscopique.

Les animaux sur lesquels nous avons expérimenté sont les animaux ordinaires des laboratoires : le cobaye et le lapin. Nos expériences ont porté sur deux toxines (diphthérique et tétanique) et trois microbes (vibron septique, staphylocoque et streptocoque).

C. — MANUEL OPÉRATOIRE

Comme nous avons eu déjà l'occasion de le dire, nous avons injecté notre substance leucocytogène tantôt dans le péritoine, tantôt sous la peau ; injection intrapéritonéale avec le sérum physiologique, injection sous-cutanée avec la nucléine. Pour les agents infectieux, nous avons expérimenté trois voies d'introduction : la voie sanguine, chez le lapin par exemple, dont la veine marginale de l'oreille est facilement accessible, le péritoine et le tissu cellulaire sous-cutanés.

La numération des leucocytes a été faite avec l'appareil d'*Hayem-Nachet* et à l'aide du sérum acétique suivant :

Acide acétique cristallisé	0 g. 50
Chlorure de sodium.	0 g. 75
Eau distillée	100 g.

Il fallait attendre de 15 à 20' environ avant de

pratiquer les numérations pour que la dissolution de l'hémoglobine fut complète.

Nos numérations ont porté sur un grand nombre de carrés afin d'avoir une moyenne très approchante.

Il est maintenant une foule de précautions indispensables dont il faut avoir soin de s'entourer pour chaque numération de globules. C'est sur elles que MM. NICOLAS et P. COURMONT (1) ont appelé si souvent l'attention. En effet, il faut tenir compte non seulement de l'influence de la température extérieure, de l'âge de l'animal, du moment de la digestion, mais il faut encore éviter autant que possible les blessures répétées sur la région où on prend le sang, blessures qui pourraient amener une réaction inflammatoire et par conséquent un afflux de leucocytes.

Nous n'avons même jamais, lorsque nous prenions nos lapins avant les numérations, voulu saisir ces animaux par les oreilles, puisque c'est à ce niveau que nous prélevions du sang et que ce simple fait aurait pu entraîner un peu de congestion et par suite une variation du nombre de leucocytes dans le sang,

Même en prenant toujours ces précautions, MM. NICOLAS et COURMONT ont constaté que, chez un animal bien portant, la leucocytose normale pouvait varier d'un jour à l'autre dans des proportions quelquefois assez considérables. Nous même avons trouvé, à un jour d'intervalle, chez des cobayes et des lapins absolument neutres, des différences très grandes pouvant atteindre le chiffre de 2 à 3.000 leucocytes par millimètre cube.

(1) *Loc. cit.*

CHAPITRE II

LEUCOTHÉRAPIE DANS LES INFECTIONS EXPÉRIMENTALES

Un des premiers microbes auxquels nous nous sommes adressés fut le staphylocoque cultivé en bouillon, chaque culture ne datant pas plus de vingt-quatre heures, de façon à avoir une virulence aussi grande que possible.

A. — STAPHYLOCOQUE

EXPÉRIENCE I. — (Lapin.)

LAPIN TRAITÉ	LAPIN TÉMOIN
(P=3.000 g.)	(P=3.000 g.)
20 juin 1902. — Leucocytose = 8.340.	Leucocytose = 9.150.
Injection de 20 ^{cc} d'eau salée à 7 ‰.	
23 juin. — Leucocytose = 19.560.	Leucocytose = 10.400.

Injection intraveineuse de 1/2^{cc} d'une culture de staphylocoque de 24 heures.

25 juin. — Un peu abattu. Très abattu.

26 juin. Mort dans la nuit précédente
(abcès miliars du foie et des reins).

27 juin. — Mort à 7 heures
du soir (abcès miliars du foie
et des reins).

RÉSULTATS. — Le lapin témoin est mort en 2 jours
et demi; le lapin traité, en 4 jours.

EXPÉRIENCE II. — (Lapin.)

LAPIN TRAITÉ

(P = 2.290 g.)

10 juin 1902. — Leucocy-
tose = 8.500.

Injection de 20^{cc} d'eau salée
à 7 ‰.

12 juin. — Leucocytose =
18.560.

Injection intraveineuse de 1/2^{cc} d'une culture de staphyloco-
ques par kilogr. de poids vif.

14 juin. — Injection de 20^{cc}
d'eau salée.

15 juin. — Mort vers midi
(Abcès miliars viscéraux).

16 juin

18 juin

LAPIN TÉMOIN

(P = 2.060 g.)

Leucocytose = 9.400.

Leucocytose = 12.300.

Torpeur, somnolence.

Coma.

Mort dans la nuit précédente
(abcès miliars multiples).

RÉSULTATS. — Le lapin témoin est mort en 5 jours
et demi; le lapin traité en 3 jours.

EXPÉRIENCE III. — (Lapin.)

LAPIN TRAITÉ

(P = 2.100 g.)

LAPIN TÉMOIN

(P = 1.820 g.)

4 juin 1903. — Leucocytose = 10.000.

Leucocytose = 9.400.

Injection de 1/2^{cc} de nucléine par kilog. de poids vif et répétée tous les deux jours.

Injection intraveineuse de 1/4^{cc} par kilogr. de poids vif d'une culture de staphylocoques.

6 juin. — Leucocytose = 20.400.

Leucocytose = 14.000.

8 juin. — Leucocytose = 24.000.

— = 13.000.

10 juin. — Leucocytose = 18.000.

Mort à 3 heures de l'après-midi. Abscès multiples du foie et des reins. Examen microscopique = colonies de staphylocoques.

12 juin. — Mort à 9 heures du matin. (Abscès multiples du foie et des reins. Examen microscopique positif.)

RÉSULTATS. — Survie de 42 heures du lapin traité sur le témoin.

EXPÉRIENCE IV. — (Lapin).

LAPIN TRAITÉ (P = 2.000 gr.)	LAPIN TÉMOIN (P = 2.000 gr.)
4 juillet. — Leucocytose = 10.500. Injection de 1/2 ^{cc} de nucléine par kilogramme de poids vif répétée tous les deux jours.	Leucocytose = 11.000.
Injection intraveineuse de 1/3 ^{cc} d'une culture de staphylocoques.	
5 juillet. — Leucocytose = 24.500.	Leucocytose = 15.000.
7 juillet. — Leucocytose = 22.000.	Leucocytose = 12.500.
9 juillet. —	Mort dans la nuit précédente. Petits abcès au foie et aux reins. Recherche microscopique positive.
12 juillet. — Leucocytose = 26.000.	
17 juillet. — Mort dans la nuit précédente. Nombreux abcès : reins, foie, rate. Examen microscopique positif.	

RÉSULTATS. — Le lapin traité a survécu huit jours au témoin.

CONCLUSIONS. — Dans l'intoxication expérimentale par le staphylocoque, nous avons eu, sur quatre expériences, trois survies dont une de huit jours, chez l'animal traité.

C'est par des cultures liquides de streptocoques en injection intraveineuse que nous commençâmes nos expériences de leucothérapie ; deux essais seulement ont été fait avec ce microbe.

B. — STREPTOCOQUE.

EXPÉRIENCE I. — (**Lapin**).

LAPIN TRAITÉ

(P = 2.580 gr.)

5 janvier 1902. — Leucocytose = 6.700. Injection de 20^{cc} d'eau salée à 7 ‰.

7 janvier. — Leucocytose = 24.800.

LAPIN TÉMOIN

(P = 2.080 gr.)

Leucocytose = 5.800.

Leucocytose = 8.400.

Injection intraveineuse d'une culture de streptocoques, à raison de II gouttes par kilogramme de poids vif.

8 janvier. — Un peu abattu.

Mort à 8 h. 1/2 du soir. Petits abcès miliaires du foie et des reins.

9 janvier. — Injection de 20^{cc} d'eau salée à 7 ‰.

14 janvier. — Même injection.

18 janvier. — Arthrite suppurée du genou droit. Ponction : le pus renferme des streptocoques.

28 janvier. — Cachéxie progressive. Les phénomènes d'arthrite augmentent.

4 février. — Mort. Deuxième arthrite purulente au niveau de la scapulo-humérale.

RÉSULTATS. — Le témoin est mort d'infection générale en 29 heures ; le lapin traité a présenté deux arthrites purulentes et a survécu près d'un mois.

EXPÉRIENCE II. — (Lapin.)

LAPIN TRAITÉ

(P = 1900 g.)

16 janvier 1902. — Leucocy-
tose = 8.400.

Injection de 20^{cc} d'eau salée,

Injection intraveineuse d'une culture de streptocoques, III gouttes par kilog. de poids vif.

19 janvier. — Un peu abattu,
mange bien.

20 janvier. — Leucocy-
tose = 19.500.

21 janvier. — L'abattement
augmente.

22 janvier. — Mort dans la
nuit précédente.

LAPIN TÉMOIN

(P = 1.720 gr.)

Leucocytose = 6.300.

Dans le coma ne mange plus.

Mort dans la nuit précédente.

RÉSULTATS. — Le lapin témoin est mort en 30 heures et le lapin traité en 78 heures.

CONCLUSIONS. — Nous avons obtenu dans les deux cas une survie manifeste de l'animal traité : dans un cas, l'infection générale a pu se fixer, se localiser, ce qui a permis une survie de près d'un mois.

Désireux de voir ce que pourrait donner le traitement par les injections de substance leucocytogène dans les infections hypervirulentes, nous nous sommes adressés au vibron septique ou microbe de la gangrène gazeuse avec lequel nous n'avons, du reste, tenté qu'une seule expérience.

C. — VIBRION SEPTIQUE

(Cobaye.)

COBAYE TRAITÉ

(P = 705 g.)

12 mai 1902. — Leucocytose = 7.540.

Injection de 5^{cc} d'eau salée.

15 mai. — Leucocytose = 19.220.

COBAYE TÉMOIN

(P = 680 g.)

Leucocytose = 8.980.

Leucocytose = 9.920.

A cinq heures de l'après-midi, injection d'une culture de vibron septique, soit 1/2^{cc} par 500 gr. de poids vif.

16 mai. — Mort à 3 heures de l'après-midi. Mort à 10 heures du matin.

Tous les deux avec un œdème local énorme.

RÉSULTATS. — Le cobaye témoin est mort 17 heures et le cobaye traité 22 heures après l'injection.

CONCLUSIONS. — Dans cette unique expérience nous avons eu une survie de deux heures chez le cobaye traité, survie insignifiante sans doute, mais dont il faut peut-être tenir compte étant donnée la virulence extrême du microbe injecté.

CHAPITRE III

LEUCOTHÉRAPIE DANS LES INFECTIONS PAR DES TOXINES MICROBIENNES

La toxine diphtérique et la toxine tétanique, étant de toutes les toxines celles qui ont été le mieux étudiées et celles qui sont le plus faciles à se procurer, sont les deux qui ont fourni le plus grand contingent d'expériences.

A. — TOXINE DIPHTÉRIQUE

EXPÉRIENCE I. — (Cobaye).

COBAYE TRAITÉ

(P. = 570 gr.)

COBAYE TÉMOIN

(P. = 490 gr.)

28 avril 1902. — Leucocy-
tose = 10.400.

Injection de 5^{cc} d'eau salée
à 7 ‰.

30 avril. — Leucocytose =
13.950.

1^{er} mai. — Leucocytose =
13.950.

Leucocytose = 8.820.

Leucocytose = 10.700.

Leucocytose = 9.950.

Injection de 1^{cc} par 500 gr. de poids vif de toxine diphtérique.

Injection de 5^{cc} d'eau salée.

3 mai. — Leucocytose. = Leucocytose. = 20.400.
26.350. (Pas d'œdème local).

(Pas d'œdème local).

4 mai. Mort dans la nuit précédente.

5 mai. — Mort à 4 heures,
au moment où on lui faisait une
injection d'eau salée, trop serrée
par l'aide qui le tenait.

RÉSULTATS. — Le cobaye témoin est mort 3 jours
après l'injection de la toxine, le cobaye traité 4 jours
et demi après, en partie accidentellement.

EXPÉRIENCE II. — (Lapin).

LAPIN TRAITÉ

(P = 2.400 gr.)

5 mai 1902. — Leucocy-
tose = 10.000.

Injection de 10^{cc} d'eau salée
à 7°/100.

7 mai. — Leucocytose =
32.860.

Injection de 1/2^{cc} par kilogr. de poids vif de toxine diphté-
rique.

9 mai. — Leucocytose =
57.350.

12.

14 mai. — Mort dans la nuit
précédente.

LAPIN TÉMOIN

(P = 2.260).

Leucocytose = 8.060.

Leucocytose = 12.400.

Leucocytose = 18.360.

Mort dans la nuit précédente.

RÉSULTATS. — Le lapin témoin est mort en 4 jours
et demi, le lapin traité en 6 jours et demi.

EXPÉRIENCE III. — (Cobaye).

COBAYE TRAITÉ

(P = 700 gr.)

10 juin 1903. — Leucocy-
tose. = 8.400.

Injection de 1/4^{cc} de nucléine
répétée tous les deux jours.

Injection de 1/4^{cc} de toxine diphtérique.

13 juin. — Leucocytose. =
24.000.
(Œdème local).

16 juin — Leucocytose =
24.000.

22 juin. — Leucocytose =
22.000.

26 juin. — Leucocytose =
20.000.

1^{er} juillet. — Leucocytose =
23.000.

5 juillet. — Leucocytose =
18.000.

9 juillet. — Leucocytose =
22.000.

12 juillet. — Plaie au niveau
de la cuisse injectée complète-
ment cicatrisée. L'animal pa-
rait entièrement guéri.

COBAYE TÉMOIN

(P = 700 gr.)

Leucocytose. = 9.600.

Leucocytose = 12.000.
(Œdème local).

Leucocytose = 13.000.

Leucocytose = 12.500.

Leucocytose = 14.500.

Mort dans la nuit.
Congestion de tous les or-
ganes.

10 août. — Mort probable-
ment d'affection intercurrente
(pas d'autopsie).

RÉSULTATS. — Le cobaye témoin est mort en quinze
jours, le cobaye traité, en deux mois.

EXPÉRIENCE IV. — (Cobaye).

COBAYE TRAITÉ	COBAYE TÉMOIN
(P = 500 g.)	(P = 500 gr.)
4 juillet. — Leucocytose = 9.500.	Leucocytose = 9.000.
Injection de 1/4 ^{cc} de nu- cléine répétée tous les deux jours.	
Injection de 1/5 ^{cc} de toxine diphtérique.	
5 juillet. — Leucocytose = 19.500.	Leucocytose = 14.000.
8 juillet. — Œdème local.	Œdème local.
10 juillet. — Leucocytose = 22.000.	Leucocytose = 13.500.
12 juillet. — Petite plaie au niveau de la cuisse injectée.	Plaie beaucoup plus consi- dérable.
10 août.	Mort.
12 août. — Mort.	

RÉSULTATS. — Le cobaye traité a survécu deux
mois au cobaye témoin.

EXPÉRIENCE V. — (Cobaye).

COBAYE TRAITÉ

(P = 450 gr.)

17 juillet. — Leucocytose = 10.500.

Injection de 1/4^{cc} de nucléine tous les deux jours.

Injection de 1/4^{cc} de toxine diphtérique.

19 juillet. — Leucocytose = 18.500.

22 juillet. — Leucocytose = 20.000.

25 juillet

28 juillet. — Leucocytose = 15.000.

13 août. — Mort. — Pas de lésions.

COBAYE TÉMOIN

(P = 450 gr.)

Leucocytose = 9.000.

Leucocytose = 15.500.

Leucocytose = 12.500.

Mort. Congestion viscérale. Liquide dans la plèvre et le péricarde. Amaigrissement considérable.

RÉSULTATS. — Le cobaye traité a survécu 18 jours au cobaye témoin.

CONCLUSIONS. — Sur cinq expériences faites avec la toxine diphtérique, l'injection de substance leucocytogène a donné cinq survies dont une de 18 jours et une vraisemblablement complète.

B. — TOXINE TÉTANIQUE

EXPÉRIENCE I. — (Cobaye).

COBAYE TRAITÉ	COBAYE TÉMOIN
(P = 380 gr.)	(P = 360 gr.)
27 mai. — Leucocytose = 7.750. Injection de 5 ^{cc} d'eau salée à 7°/°.	Leucocytose = 9.640.
29 mai. — Leucocytose = 15.500.	Leucocytose = 6.200.
Injection de 1/10.000 ^{cc} de toxine tétanique sous la peau de la cuissé droite.	
30 mai. — Aucun phénomène tétanique.	Légère raideur de la patte droite.
31 mai. — Légère raideur de la patte droite. Injection de 5 ^{cc} d'eau salée.	Phénomènes tétaniques beaucoup plus marqués que chez le cobaye traité.
2 mai. — Raideur très nette de la patte droite.	Tétanos généralisé.
3 mai. — Contractures augmentent.	Mort à 6 heures du soir.
4 mai. — Tétanos généralisé. Mort à 10 heures du soir.	

RÉSULTATS. — Le cobaye témoin, tétanique au bout de 24 heures, est mort en 5 jours. Le cobaye traité, tétanique au bout de 40 heures, est mort après six jours.

EXPÉRIENCE II. — (Cobaye).

COBAYE TRAITÉ	COBAYE TÉMOIN
(P = 580 gr.)	(P = 580 gr.)
12 mai. — Leucocytose = 9.300. Injection de VI gouttes de nucléine tous les 2 jours.	Leucocytose = 8.500
Injection de 1/10.000 ^{cc} de toxine tétanique sous la peau de la cuisse droite.	
13 mai. — Leucocytose = 18.000.	Leucocytose = 15.500.
15 mai. — Rien.	Un peu de raideur de la cuisse où a été pratiquée l'injection.
18 mai. — Phénomènes de contracture à peine accusés.	Tout le train postérieur est contracturé.
20 mai. — Leucocytose — 26.000.	Leucocytose = 20.000.
21 mai. — La contracture augmente, le ventre est dejeté un peu du côté sain.	Mêmes symptômes, mais beaucoup plus intenses que chez l'autre.
23 mai. — Etat stationnaire.	Etat stationnaire.
24 mai. — Leucocytose = 23.500.	Leucocytose = 18.000.
20 juin	Mort.
Le cobaye traité est mort probablement pendant le mois d'août ou de septembre; nous l'avons abandonné à la fin de juillet.	

RÉSULTATS. — Le cobaye témoin, tétanique au bout de trois jours, est mort au bout de 38 jours; le cobaye

traité, tétanique au bout de 6 jours, est mort plus d'un mois et demi après l'autre.

EXPÉRIENCE III. — (Cobaye).

COBAYE TRAITÉ	COBAYE TÉMOIN
(P = 500 gr.)	(P = 500 gr.)
17 juillet. — Leucocytose = 10.500.	Leucocytose = 11.000.
Injection de 1/4 ^{cc} de nucléine tous les deux jours.	
Injection de 1/5.000 ^{cc} de toxine tétanique sous la peau de la cuisse droite.	
18 juillet. — Leucocytose = 24.000.	Leucocytose = 15.000.
21 juillet. — Leucocytose = 22.500.	— " = 16.000.
22 juillet. — Rien.	Rien.
25 juillet. — Piqure à l'aide d'une aiguille plongée dans la toxine.	
26 juillet. — Leucocytose = 30.000.	Leucocytose = 20.000.
27 juillet.	Contracture de toute la cuisse où a été fait la piqure.
28 juillet. — Commencement de contracture au niveau de la cuisse piquée.	
29 juillet. — Contracture un peu plus accentuée.	Contracture de tout l'arrière-train avec exagération de celle de la cuisse.
11 août	Mort. — Pas de lésions.
15 août. — Mort. — Pas de lésions.	

RÉSULTATS. — Le cobaye témoin, tétanique en 2 jours après la piqûre, est mort 16 jours après. Le cobaye traité, tétanique 3 jours après la piqûre, est mort 20 jours après.

CONCLUSIONS. — Ces expériences montrent : 1° que l'animal traité met plus de temps que l'autre à prendre des phénomènes de contracture ; 2° que ces phénomènes sont toujours moins accusés chez lui et qu'enfin il survit un certain temps au témoin ; le cobaye traité de l'Expérience II, semble bien pouvoir être considéré comme un cas de guérison.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

VALEUR DE LA MÉTHODE LEUCOTHÉRAPIQUE. — SON AVENIR

Arrivé au terme de notre étude, quelle idée pouvons-nous actuellement nous faire sur la valeur de la méthode leucothérapique ? A envisager dans leur ensemble les essais des auteurs qui nous ont précédé, on ne saurait nier que des résultats heureux ont été obtenus, tant au point de vue clinique qu'expérimental, mais les succès sont loin d'avoir été constants, et si, d'autre part, on a pu, dans un assez grand nombre de cas, obtenir par l'élévation artificielle de la leucocytose des actions préventives et palliatives manifestes, il faut bien reconnaître que presque jamais une action curative réelle n'a pu être atteinte.

Nos expériences personnelles ne font malheureusement que confirmer ces résultats encore incertains ; si, à maintes reprises, nous avons pu prolonger la vie des animaux traités, presque jamais nous ne sommes arrivés à les guérir.

Il ne saurait donc être question, du moins pour le mo-

ment, d'établir la moindre comparaison entre la méthode leucothérapique et la méthode sérothérapique, quels que puissent être encore les desiderata à combler au point de vue de cette dernière. Est-ce à dire que nous devons désespérer d'une façon définitive de la leucothérapie et que, devant l'incertitude et la faible portée des résultats obtenus, nous devons y renoncer à jamais ? Nous ne le croyons pas.

Comme méthode thérapeutique, la leucothérapie est en effet dans sa toute première enfance, et bien qu'on ne puisse, en aucune façon, prévoir ce que sera son avenir, il nous semble cependant possible d'entrevoir dans quel sens devront se diriger les travaux destinés à lui apporter des perfectionnements. C'est d'abord dans la recherche de *substances leucocytogènes très puissantes*, car les hyperleucocytoses que nous pouvons provoquer *artificiellement* sont en réalité assez faibles et sont loin d'atteindre le degré des hyperleucocytoses *naturelles* qui se produisent dans l'organisme sous l'influence des germes infectieux. Et comme le dit M. Marcel LABBÉ (1) dans un article récent, « il est possible que quand la chimie biologique nous aura mis entre les mains des agents capables d'exciter d'une façon plus puissante les organes hématopoiétiques, nous trouvions dans les hyperleucocytoses provoquées non plus seulement un traitement préventif, mais un traitement curatif des infections ».

D'autre part on ne devra pas seulement se préoccuper de perfectionner la *quantité* de la leucocytose pro-

(1) M. LABBÉ. — *Loco citato*.

voquée, mais aussi sa *qualité* : en effet, la connaissance plus approfondie des réactions leucocytaires au cours des différentes infections nous montre que ce sont tantôt les polynucléaires, tantôt les mononucléaires qui entrent en jeu, suivant qu'il s'agit de telle ou telle infection ou même suivant qu'il s'agit de telle ou telle période de la même infection (1). Et, à ce propos, M. METCHNIKOFF nous a montré toute l'importance du rôle des mononucléaires soit comme macrophages destinés à englober « tous les corps étrangers de digestion difficile » microbiens ou cellulaires, soit encore dans la production des antitoxines. Or les leucocytoses que nous provoquons artificiellement sont surtout des leucocytoses à polynucléaires ; peut-être y aurait-il intérêt dans un grand nombre de cas qu'il faudra préciser, à provoquer des leucocytoses à mononucléaires ; déjà des essais intéressants dans ce sens ont été faits à l'aide de la pilocarpine (METCHNIKOFF), de l'iode (LABBÉ et LORTAT-JACOB). Il y a là, on le conçoit, toute une série de perfectionnements pour la méthode leucothérapique.

Peut-être alors les hyperleucocytoses provoquées pourront-elles, transportées sur le terrain clinique, nous fournir des armes sérieuses dans la lutte contre les maladies infectieuses et constituer alors une leucothérapie digne de ce nom.

(1) BEZANÇON et LABBÉ. — « Mononucléose et Immunité ». *Presse Médicale*, mai 1903.

CONCLUSIONS

- I. — Les essais leucothérapiques tentés dans ces dernières années n'ont donné que des résultats insuffisants tant au point de vue expérimental que clinique.
- II. — Dans nos propres expériences faites sur le lapin et le cobaye après des infections microbiennes et des intoxications nous avons obtenu les résultats suivants :
- 1° Dans l'infection staphylococcique : des survies peu importantes et d'ailleurs inconstantes ;
- 2° Dans l'infection streptococcique : des survies beaucoup plus considérables, indiquant une atténuation notable de l'infection ;
- 3° Dans l'infection par le vibrion septique (expérience unique), une survie insignifiante et dont il ne faudrait tenir aucun compte s'il ne s'était agi d'un microbe hypervirulent ;

4° Dans l'intoxication diphtérique : des survies constantes, parfois notables et même vraisemblablement une guérison complète;

5° Dans l'intoxication tétanique : a) un retard constant de l'apparition des phénomènes tétaniques; b) une atténuation de ces phénomènes; c) une survie plus ou moins longue; dans un cas, même une guérison.

III. — On ne peut encore rien préjuger de l'avenir de la méthode leucothérapique; il faut s'attacher à perfectionner la méthode au point de vue à la fois de la quantité et de la qualité des hyperleucocytoses provoquées.

Vu,

LE DOYEN,

LORTET.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

ARLOING.

Vu et permis d'imprimer,

Lyon, le 15 décembre 1903.

LE RECTEUR PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

G. COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE DE LA LEUCOTHÉRAPIE

BROUARDEL et GILBERT. — Article « Pneumococcie », tome I, page 618.

FOCHIER. — *Société obstétricale de France*, 1892.

HAHN. — Ueber die Beziehungen der Phagocytose zur Alexin-Wirkung bei Sprosspilzen und Bacterien. *Archiv für Hygiene*, 1896.

HOFBAUER. — Zur Verwerthung einer Künstlichen Leukocytose bei der Behandlung septischer Puerperal processe. *Centralblatt für Gynœkologie*, 1896.

JACOB. — Ueber den Einfluss artificiell erzeugter Leukocytoseveränderungen auf Künstlich hervorgerufene Infections Krankheiten. *Zeitschrift für Klin. Med.*, 1896.

KRAUSMANN. — *Thèse de Pétersbourg*, 1898.

KUHNAU et VEISS. — Weitere Mittheilungen zur Kenntnis der Harnsaureausscheidung bei Leucocytose und Hypoleucocytose sowie zur Pathologie der Leukæmie. *Zeitschrift für Klin. Med.*, 1897.

LABBÉ. — Essai de Leucothérapie dans les infections. *Presse médicale*, juillet 1903.

LEWY et RICHTER. — Zur Biologie der Leucocyten.

Archiv für pathologische. Anatomie et Physiologie und für Klinische Medicin, CLI 2.

WALDSTEIN. — Beobachtungen an Leukocyten sowie übereinige therapeutische Versuche mit Pilocarpin bei der Diphterie, Streptokokken, Angina, Lymphodrüsen, Erkrankungen, Tuberculose und Lupus. *Berlin. Klin. Woch.* 1895.





9 R 2223

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1902

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 20 Février 1902, à 1 heure

PAR

Philippe PAGNIEZ

ACTIONS EXERCÉES

SUR

LES GLOBULES ROUGES

PAR

QUELQUES LIQUIDES NORMAUX ET PATHOLOGIQUES
DE L'ORGANISME

PRÉSIDENT: M. HUTINEL, professeur.

JUGES. { MM. NETTER, }
 { DUPRE, } agrégés.
 { RÉNON. }

PARIS

C. NAUD, ÉDITEUR

3, RUE RACINE, 3

1902

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. DEBOVE.
Professeurs.	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie.	Ch. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale.	{ HUTINEL.
	{ BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale.	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.	CORNIL.
Histologie.	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.	BERGER.
Pharmacologie et Matière médicale.	POUCHET.
Thérapeutique.	GILBERT.
Hygiène.	PROUST.
Médecine légale.	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	DEJERINE.
Pathologie comparée et expérimentale.	CHANTEMESSE.
	{ DEBOVE.
Clinique médicale.	{ LANDOUZY.
	{ HAYEM.
	{ DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants.	GRANCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	JOFFROY.
Clinique des maladies du système nerveux.	RAYMOND.
	{ TERRIER.
Clinique chirurgicale.	{ DUPLAY.
	{ LE DENTU.
	{ TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.	GUYON.
Clinique d'accouchement.	{ PINARD.
	{ BUDIN.

Agrégés en exercice.

MM.	DUPRE.	LEGRY.	TEISSIER.
ACHARD.	FAURE.	LEGUEU.	THIERY.
AUVRAY.	GILLES DE LA	LEPAGE.	THIROLOIX.
BEZANÇON.	TOURETTE.	MARION.	THOINOT.
BONNAIRE.	GOSSET.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BROCA (AUG.).	GOUJET.	MERY.	WALLICH.
BROCA (ANDRÉ).	GUIART.	POTOCKI.	WALTHER.
CHASSEVANT.	HAARTMANN.	RÉNON.	WIDAL.
CUNEO.	JEANSELME.	RICHAUD.	WURTZ.
DEMELIN.	LANGLOIS.	RIEFFEL, chef	
DESGREZ	LAUNOIS.	des trav. anat.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
M. LE PROFESSEUR HUTINEL

A MES MAÎTRES D'INTERNAT
MM. LE P^r DÉJERINE ;
CHAUFFARD ;
THIBIERGE ;
LUCAS-CHAMPIONNIÈRE.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX
M. LE P^r DIEULAFOY
MM. CHARRIN, DUPRÉ, HUDELO, LEJARS,
MICHAUX, RENAULT, RÉNON

ACTIONS EXERCÉES SUR LES GLOBULES ROUGES

PAR QUELQUES LIQUIDES NORMAUX ET PATHOLOGIQUES DE L'ORGANISME

INTRODUCTION

L'étude des propriétés normales ou acquises des humeurs de l'animal vis-à-vis du globule rouge a pris dans ces dernières années une importance considérable en physiologie expérimentale. Cette question est jusqu'à présent restée presque exclusivement dans le domaine du laboratoire. Nous pensons que touchant d'une part à la bactériologie et aux recherches sur l'immunité, de l'autre à l'hématologie elle est digne de retenir l'attention du médecin, en raison des applications cliniques dont elle peut devenir l'objet. Nous étudierons successivement l'action exercée par le sérum par quelques liquides pathologiques et par l'urine sur les globules du lapin d'abord, de l'homme ensuite.

La propriété hémolysante étant celle dont nous aurons surtout à nous occuper, nous avons résumé dans *un premier chapitre* les données actuelles sur l'hémolyse en général, suivies de l'exposé de notre technique.

L'hémolyse des *globules du lapin* par le sérum et quelques liquides pathologiques est exposée dans le *chapitre II* qui se divise en plusieurs parties, la première ayant trait à la propriété hémolysante du sérum, la seconde à celle des exsudats, la troisième à la propriété anti-hémolysante du sérum. Quelques pages sur la démonstration

des sensibilisatrices dans le sérum terminent ce chapitre comme étant une application directe des faits exposés.

Le *chapitre III* étudie l'action du sérum et des liquides de pleurésie et d'ascite sur les *globules de l'homme*, l'agglutination d'abord, l'hémolyse et les conditions de sa production ensuite.

Enfin l'action exercée par l'urine sur l'hématie fait l'objet du *chapitre IV* où sont envisagés successivement à ce point de vue le globule du lapin et celui de l'homme.

Quelques considérations sur l'hémoglobininurie inspirées par les faits exposés dans ce travail précèdent l'énoncé de nos conclusions.

On trouvera au début de chaque chapitre un résumé aussi bref que possible des données expérimentales actuelles sur la question qui y est traitée. Ces résumés qui ont pour but de faciliter la lecture de ce travail n'ont nullement la prétention de tracer un historique complet de chacune de ces questions.

C'est aux travaux de M. GLEY et de M. Lucien CAMUS que nous avons dû l'idée de ces recherches. Ils nous ont souvent été dans ces difficiles questions d'un précieux secours par leur obligeance à nous renseigner. Nous les prions de vouloir bien agréer tous nos remerciements.

Les nombreux matériaux que nous avons utilisés dans cette étude ont été recueillis dans le service de notre maître M. CHAUFFARD et dans celui de M. LAUNOIS à qui nous adressons nos remerciements pour la libéralité avec laquelle ils nous ont permis d'en faire usage.

Nous sommes très reconnaissant du grand honneur que nous fait M. le P^r HUTINEL en acceptant la présidence de cette thèse.

CHAPITRE I

L'HÉMOLYSE

Lorsqu'on laisse tomber une goutte de sang dans un peu d'eau distillée, on voit presque aussitôt la traînée rouge et nuageuse que faisait le sang dans l'eau perdre cet aspect et devenir transparente. Si on agite le tube, la substance colorante se dilue et tout le liquide absolument limpide devient d'un rose plus ou moins vif suivant la quantité de sang essayée.

Si au contraire on fait tomber cette goutte de sang dans une solution de NaCl à 9,1 pour 1000 la traînée nuageuse due aux globules gagne le fond et conserve son aspect sans devenir transparente : l'agitation du tube rend tout le liquide rose, opaque et regardé à contre-jour ce tube montre des ondes d'aspect soyeux dues aux globules roulant les uns sur les autres.

Si maintenant nous regardons au microscope après centrifugation le liquide de ces deux tubes, nous voyons que dans l'un les globules sont parfaitement conservés, que dans l'autre ils ont disparu : cette dernière proposition n'est pas absolument juste, en effet, un examen attentif nous montrera dans le champ de l'objectif des

corpuscules ronds, transparents, complètement incolores, limités par une mince ligne noire : ce sont les stromas des globules qui ont perdu leur hémoglobine dans l'eau distillée, qui l'ont laissée diffuser.

Les liquides dans lesquels le globule sans se déformer conserve son hémoglobine est un liquide dit isotonique avec le sérum sanguin, ceux dans lesquels il la perd sont dits hypotoniques.

L'eau distillée réalise le type du liquide nocif pour le globule par son hypotonicité.

Mais il est des substances plus nocives pour le globule que l'eau distillée. En effet, si à une petite quantité de solution de NaCl à 9, 1 pour 1000 nous ajoutons quelques gouttes d'eau distillée, le globule s'y conservera encore fort bien ; si, à une même quantité d'eau salée, nous ajoutons quelques gouttes d'une solution de chlorure d'ammonium, d'alcool, de sérum d'une autre espèce, nous voyons les globules disparaître. Les substances diverses dont nous avons ajouté même quantité que d'eau distillée sont dites capables de provoquer l'hémolyse, la globulolyse, hémolysantes ou globulicides.

Nous pouvons donc avoir :

1° Une destruction globulaire par défaut d'isotonie du liquide ambiant (l'eau distillée réalise au maximum cette condition) : si au lieu d'eau distillée nous essayons des globules dans une solution de NaCl, de concentration insuffisante, il y aura destruction qui pourra être plus lente mais totale, ou encore incomplète suivant le titre de la solution ;

2° Une destruction indépendante de l'isotonie par

action de substances toxiques pour le globule substances globulicides.

Quel est, dans chacun de ces deux cas, le mécanisme intime du phénomène ?

1° DESTRUCTION PAR DÉFAUT D'ISOTONIE. — C'est aux recherches de DE VRIES sur la cellule végétale, confirmées dans la série animale par celles de HAMBURGER, que nous devons les notions actuelles que nous possédons sur l'isotonie. DE VRIES avait vu que des cellules végétales immergées dans de l'eau distillée se gonflent et que leur protoplasma vient remplir exactement leur enveloppe : immergées dans une solution suffisamment concentrée d'un sel non vénéreux pour le protoplasma végétal, ces mêmes cellules se ratatinent et leur protoplasma se ramasse en boule quittant le contact avec leur enveloppe.

Pour expliquer ce retrait, ou ce gonflement, il faut admettre que la paroi cellulaire est une membrane semi-perméable ne se laissant pas traverser par les sels dissous dans l'eau (extra ou intracellulaires), se laissant traverser par celle-ci. D'après les lois de l'osmose, suivant que la cellule sera plongée dans un milieu de tension osmotique plus élevée ou moins élevée que la tension qui règne dans l'intérieur de la cellule, il s'établira un courant de dehors en dedans ou de dedans en dehors, pour arriver à équilibrer les tensions.

Si la tension osmotique était égale des deux côtés de la paroi, il ne s'établirait pas de courant, les deux liquides (intra et extracellulaires) ayant même concentration moléculaire.

DE VRIES détermina pour un certain nombre de sels

la concentration nécessaire de leurs solutions aqueuses pour obtenir le même résultat : il vit que ces solutions correspondaient d'un sel à l'autre à une même teneur en molécules ; il donna à ces solutions le nom de solutions isotoniques entre elles et avec le liquide cellulaire.

HAMBURGER, en 1886, étudia le mode d'action des solutions salées sur les globules rouges : concentrées, elles amenaient le ratatinement du protoplasma et la déformation des globules en boule épineuse ; diluées, elles provoquaient un gonflement progressif qui, à un taux déterminé, aboutissait à une rupture partielle de la paroi et à la diffusion de l'hémoglobine dans le liquide ambiant. Ce phénomène servit à HAMBURGER de réaction limite pour déterminer la résistance globulaire.

La détermination de la concentration moléculaire nécessaire pour obtenir avec différents sels cette réaction limite lui montra qu'ici encore les solutions équimoléculaires de différents sels avaient une action identique sur les globules. HAMBURGER allant plus loin démontra la variation de cette réaction limite suivant les espèces ; par ce procédé, et par d'autres (addition de quantités déterminées d'eau au sérum, emploi de l'hématocrite de HEDIN) il détermina ainsi la tension osmotique du sérum.

Les recherches de HEDIN, de KOEPPE et d'autres confirmatives et extensives de celles de HAMBURGER font « qu'on peut considérer comme un fait acquis que l'action conservative ou destructive des solutions salées citées précédemment découle de leurs propriétés osmotiques et que la globulolyse qu'elles provoquent quand elles sont trop

diluées est un phénomène d'ordre exclusivement physique» (NOLFF).

HAMBURGER comparant ses résultats avec ceux de l'abaissement du point de congélation vit leur concordance et aujourd'hui cette notion est solidement établie que l'isotonie de deux solutions peut être établie indifféremment par l'emploi de la méthode des cellules végétales, par la détermination de la réaction limite d'HAMBURGER ou par l'emploi du thermomètre en appliquant la loi de RAOULT : deux solutions ayant même point de congélation contiennent le même nombre de molécules sont équimoléculaires, par conséquent isotoniques. Le dernier procédé de beaucoup le plus pratique est à peu près le seul employé aujourd'hui.

2° DESTRUCTION PAR LES AGENTS GLOBULICIDES PROPREMENT DITS. — Très diverses d'origine ou de propriétés, ces substances peuvent être chimiques, tel le chlorure d'ammonium, organiques comme l'urée ; ce peut être un alcaloïde, type de la solanine, ou enfin des substances de nature probablement albuminoïde désignées sous le nom d'alexines.

Les études approfondies de GRYNS, de HEDIN, de NOLFF, ont éclairci une grande partie de l'obscurité qui régnait sur leur mode d'action et ont permis une division de toutes ces substances en deux catégories.

Elles constituent dans leur ensemble les substances que GRYNS a désignées sous le nom de substances pénétrantes, mais elles agissent, ou bien à la façon de l'eau distillée, telle l'urée, ou se montrent plus toxiques pour le globule rouge que l'eau distillée (le chlorure d'ammonium par exemple).

A. *Substances agissant à la manière de l'eau distillée.*

— Les solutions d'urée, par exemple, quelle que soit leur concentration moléculaire, provoquent la globulolyse (GRYNS) ; si on ajoute à ces solutions des doses croissantes de NaCl, vient un moment où les globules ne s'y détruisent plus ; on constate alors que la solution de NaCl est isotonique ; l'urée se comporte donc exactement comme l'eau distillée qui, elle aussi, est neutralisée par addition de NaCl ; ces corps semblent donc agir à la manière de l'eau distillée en déchaînant les forces osmotiques intérieures qui amènent la déchirure de l'enveloppe.

B. *Substances plus nocives que l'eau distillée.* — Ces substances sont encore capables de détruire les globules rouges, même en solutions salées isotoniques, indépendamment, par conséquent, de toute action osmonocive vraie et sont plus toxiques que l'eau distillée.

Quel est le mécanisme de la destruction de l'hématie dans ce cas ? Fort obscur encore il serait expliqué par une perméabilisation du stroma du globule qui s'effectuerait de la manière suivante (NOLFF). Le globule est décomposable en un stroma et un contenu. Le stroma dans l'état d'équilibre est imperméable aussi bien pour le contenu que pour le milieu ambiant. Vienne une substance agissant sur le stroma du globule, elle pourra le modifier de telle sorte qu'elle augmente l'affinité de ce stroma pour l'eau ; et le stroma hydraté deviendra perméable à l'hémoglobine contenue dans l'intérieur et qui pourra alors diffuser dans le milieu ambiant.

Quoi qu'il en soit de ce mécanisme intime du phénomène, retenons que :

1° Le globule rouge est détruit dans un milieu hypotonique ;

2° Il peut encore l'être dans un milieu isotonique par l'action d'une substance nocive : globulicide ou hémoly-sante.

Remarquons, enfin, que cette action globulicide plus meurtrière que celle de l'eau distillée peut ne pas se limiter à la sortie de l'hémoglobine mais aboutir encore après un temps plus ou moins long à la destruction même du stroma dont les molécules se désagrèrent et qui disparaît.

TECHNIQUE

Pour étudier les substances hémolysantes proprement dites, il faut opérer dans des conditions telles qu'on soit à l'abri de toute action nocive due au défaut d'isotonie. Pour cela l'emploi des solutions de chlorure de sodium est devenu classique depuis HAMBURGER (on pourrait naturellement tout aussi bien employer une solution isotonique d'un autre sel non vénéneux pour le globule).

Le sérum sanguin de l'homme ayant un point de congélation de $-0^{\circ},54$ environ, on emploiera comme solution isotonique la solution de chlorure de sodium à 9,1 pour 100 dont le Δ est égal à $-0^{\circ},55$. Il y a souvent avantage pour mettre en évidence l'action d'un corps doué de propriétés hémolysantes peu énergiques à employer des solutions salées de concentration un peu moindre dans lesquelles le globule rouge légèrement gonflé est, en quelque sorte, préparé par l'hypotonicité du milieu vis-à-vis de l'action d'un agent globulicide quelconque.

La solution de NaCl à 7 pour 1 000 nous a donné dans ce but d'excellents résultats ; on sait d'ailleurs que pendant longtemps elle a été considérée comme la solution idéale pour la conservation des globules et qu'elle est encore employée à ce titre par beaucoup d'observateurs. La quantité de solution salée peut varier suivant les nécessités de l'expérience, nous avons presque toujours adopté la quantité de 5 centimètres cubes qui correspond à une dilution convenable pour une goutte de sang.

Le sang à employer (d'homme, de lapin, de cobaye, etc.) doit toujours être recueilli proprement pour éviter les ruptures de globules qui pourraient teinter le liquide et être une cause d'erreur. L'asepsie rigoureuse n'est pas indispensable lorsqu'on opère comme nous le faisons en peu de temps (quelques heures au maximum) car alors les actions microbiennes n'ont pas le temps de se produire.

Pour recueillir le sang, quand il s'agissait de sang humain, nous avons presque toujours eu recours à la piqure du doigt, après désinfection à l'alcool et évaporation rigoureuse. Pour le lapin, nous avons presque toujours recueilli le sang directement dans le cœur par ponction avec une seringue de Pravaz. Ce procédé facile permet de répéter souvent les prises de sang et un minimum de précautions suffit pour éviter l'infection de l'animal, difficile à ne pas produire par les saignées répétées dans les vaisseaux. L'innocuité de cette petite manœuvre est très réelle et sur plusieurs centaines de ponctions nous n'avons perdu que trois animaux.

Le sang à essayer devra presque toujours être lavé au

préalable dans une solution chlorurée sodique, isotonique. Ce lavage qu'on fait rapidement avec un centrifugeur permet de conserver pendant plusieurs heures des globules prêts à être employés et il évite à coup sûr les coagulations dans les tubes où on a ajouté du sang ; de plus, il supprime l'action du sérum du sang qui peut être importante comme nous le verrons. Ce lavage se fait comme on sait en recueillant le sang dans de l'eau salée isotonique et en centrifugeant aussitôt ; les globules sont précipités au fond, on décante et on remplit à nouveau avec de l'eau salée : on centrifuge une deuxième fois et après décantation on remplace le plasma enlevé par les lavages avec de l'eau salée.

Pour étudier un liquide supposé hémolysant, nous avons généralement opéré de deux façons :

1° Ou bien il s'agit d'un liquide isotonique, et alors les globules peuvent être simplement mis à même dans le liquide ;

2° Ou bien il s'agit d'un liquide non isotonique et alors plusieurs tubes à essai ordinaires contenant chacun 5 centimètres cubes de solution de chlorure de sodium à 7 pour 1 000 reçoivent un nombre déterminé de gouttes du liquide à essayer (ce nombre ne devant jamais dépasser 10 à 12 gouttes pour ne pas modifier d'une manière trop sensible l'isotonie du mélange). On laisse tomber dans chaque tube une goutte d'émulsion de globules (d'homme ou de lapin suivant la recherche), on agite pour bien mélanger les globules et on porte à l'étuve pendant un temps déterminé, ordinairement 2 heures.

Le rôle favorisant joué par la température de 37° est

considérable et il est on ne peut plus important de ne jamais négliger ce facteur.

Après séjour à l'étuve on centrifuge et on a alors un liquide clair. Si le liquide ajouté était globulicide, un plus ou moins grand nombre de globules a été détruit et cette destruction s'est traduite de deux façons : par la teinte du liquide variant du jaune pâle au rouge vif ; par le volume du dépôt globulaire qui a été précipité au fond et qui est rassemblé sous forme d'un pain à cacheter. Au cas d'action globulicide très forte, le dépôt n'existe pas, le sang a été laqué.

Si au contraire le liquide essayé n'était pas globulicide on n'observe aucune coloration due à l'hémoglobine diffusée et le dépôt est volumineux.

Pour être bien certain qu'il s'agit de l'action globulicide vraie d'une substance hémolysante pour le globule, il suffit de faire un tube témoin dans lequel le liquide essayé sera remplacé par une égale quantité d'eau distillée (lorsqu'on emploie la solution salée à 7 pour 1 000 on peut ajouter jusqu'à 1 centimètre cube d'eau distillée à 5 centimètres cubes de solution sans produire de destruction globulaire).

Quand nous avons opéré avec des liquides déjà fortement colorés, comme certaines urines, nous avons toujours comparé la teinte obtenue après centrifugation avec celle d'un tube contenant simplement même quantité de liquide essayé sans addition de sang.

Indépendamment de toute modification liée à une affection quelconque, les globules humains nous ont toujours paru beaucoup plus résistants aux différents agents

globulicides que les globules de lapin. Quand on opère avec des animaux sains toujours relativement jeunes, cette résistance peut être considérée comme invariable. Il n'en est pas de même quand on opère avec des globules humains provenant d'individus malades : la résistance globulaire pouvant varier avec les maladies comme nous l'ont appris les recherches de MALASSEZ, VAN-T-HOFF, VAQUEZ sur ce sujet, un nouveau facteur très important entre en jeu dont il importe de tenir compte rigoureusement.

CHAPITRE II

HÉMOLYSE DES GLOBULES DU LAPIN PAR LE SÉRUM ET QUELQUES LIQUIDES PATHOLOGIQUES.

Avant de passer à l'exposé des recherches que nous avons faites sur les propriétés hémolysantes du sérum humain, il est indispensable que nous résumions rapidement les données actuelles sur l'hémolyse par les sérums d'animaux.

Sans vouloir faire un historique complet de cette question, qui née d'hier a déjà suscité de très nombreux travaux, nous devons citer les auteurs qui ont rempli les premières pages de ce chapitre nouveau de la physiologie.

Les premières notions sur l'action meurtrière de certains sérums pour les globules d'autres espèces remontent aux tentatives de transfusion du sang défibriné d'animal à l'homme. Les accidents graves qu'elles provoquaient avaient été attribués en partie par PONFICK, HAYEM, etc., à la dissolution des hématies par le sang transfusé.

En 1891 DAREMBERG, BUCHNER montrèrent que la destruction des hématies et celle des bactéries par les sérums

suivent les mêmes lois et s'opèrent par le même mécanisme.

En 1898, MM. L. CAMUS et GLEY étudient la toxicité pour les globules du lapin et de quelques autres animaux du sérum d'anguille; ils montrent que cette action est excessivement meurtrière et ils ont l'immense mérite de démontrer la possibilité d'une vaccination contre cette action; c'est le premier exemple de création d'une anti-hémolysine et l'introduction dans la science d'une donnée capitale pour les recherches sur l'immunité.

KOSSEL presque à la même époque arrive aux mêmes résultats.

Les premières recherches sur la production *artificielle* d'hémolysines remontent aussi à 98 et sont dues à BELFANTI et CARBONE d'une part, à l'école de M. METCHNIKOFF et à M. BORDET en particulier de l'autre. C'est surtout ce dernier auteur qui dans une série de mémoires remarquables a établi l'analogie entre les propriétés hémolysantes du sérum des animaux traités et les propriétés bactéricides.

C'est à lui qu'on doit la théorie admise aujourd'hui de l'hémolyse, de la bactériolyse, résultats de l'action combinée de deux substances, l'une qu'il a appelée sensibilisatrice, l'autre qui est l'alexine.

Cette théorie acceptée maintenant partout a été développée par EHRLICH et MORGENROTH, qui dans leurs remarquables travaux ont montré la fixation de la sensibilisatrice sur les globules rouges (*zwischenkörper*) et l'action seconde de l'alexine (complément).

Enfin les recherches de M. METCHNIKOFF et de ses élèves

ont élargi la question et fait supposer qu'il ne s'agissait pas là d'une action spéciale tenant aux globules rouges, mais d'une application d'une loi générale, l'organisme réagissant contre l'introduction d'éléments étrangers quelconques par la production de cytotoxines (contre les globules blancs, les spermatozoïdes, etc...).

M. le P^r HUTINEL a récemment dans la leçon inaugurale de son cours fait de cette question un exposé remarquable de clarté et de précision.

Ce rapide historique ébauché, voyons quelles sont les *données fondamentales établies* par tous ces travaux sur les propriétés hémolysantes du sérum des animaux.

La destruction des globules d'un animal donné peut être obtenue avec le sérum d'un animal neuf (n'ayant subi aucune vaccination préalable) ou avec le sérum d'un animal préparé (chez lequel on a créé une propriété nouvelle de sérum).

Hémolyse par le sérum d'un animal neuf. — La destruction des globules in vitro ou in vivo par le sérum d'un animal neuf est une propriété spécifique qui n'existe que d'une espèce déterminée par une autre espèce déterminée, sans qu'il y ait de règle à ce sujet : ainsi le sérum d'anguille détruit intensément les globules du lapin, le sérum de poule détruit les globules de lapin ; par contre le sérum de lapin est presque sans action sur les globules de cobaye ; il est inutile de multiplier les exemples, il s'agit ici, répétons-le, d'une propriété spéciale d'un sérum vis-à-vis d'un globule déterminé et un sérum capable de détruire les hématies d'une espèce A (lapin) peut être sans sanction sur les globules d'une espèce B

(cobaye) et capable cependant d'agir aussi sur les globules d'une troisième espèce C (rat).

Cette propriété destructive est due à une substance probablement de nature albuminoïde qu'on appelle alexine. Cette substance fragile qui *in vitro* disparaît spontanément du sérum en quelques jours est détruite par le *chauffage du sérum* à 55° pendant une demi-heure ou à 58 degrés pendant 10 minutes. Une substance analogue existe dans le sérum de tous les animaux avec des affinités destructives variant d'une espèce à l'autre.

Hémolyse par le sérum d'un animal préparé par des injections antérieures. — Lorsqu'on injecte à un animal d'une espèce A (cobaye) du sang défibriné provenant d'un animal d'une autre espèce B (lapin) après deux ou trois injections de quelques centimètres cubes, le sérum de cet animal A devient capable de détruire avec une énergie énorme *in vitro* et aussi *in vivo* les globules d'un animal de l'espèce de B (lapin). Il s'est formé ce que les Allemands appellent un *immun-Körper*. Le sérum de A traité par ces injections a donc *acquis une propriété* destructive intense qui a été créée par l'expérimentation.

Si l'on chauffe ce sérum actif provenant de A il perd complètement ses propriétés nouvelles comme un sérum neuf dont on détruit l'alexine par le chauffage, il a donc perdu son alexine comme un sérum neuf.

Faisons un mélange de ce sérum chauffé inactivé et de globules, aucune destruction ne se produit : ajoutons un peu de sérum provenant d'un animal neuf, les globules sont détruits. Il existait donc dans ce sérum chauffé à côté de l'alexine une substance résistante à la chaleur,

impuissante par elle-même à détruire les globules de B mais capable de favoriser dans d'énormes proportions leur destruction par l'alexine du sérum neuf (celle-ci impuissante également quand elle était isolée).

C'est à cette substance nouvelle créée dans le sérum de l'animal (cobaye) injecté avec le sang d'une autre espèce (lapin) que BORDET a donné le nom de *sensibilisatrice* (1). Son indépendance de même que son mode d'action sont rendus encore plus évidents par l'expérience suivante : reprenons nos globules traités par le sérum chauffé qui ne les détruit pas et lavons-les dans la solution salée physiologique à plusieurs reprises pour les débarrasser complètement de sérum puis mettons-les au contact de sérum neuf : ils sont immédiatement détruits. Ces globules avaient donc fixé à la manière d'une étoffe fixant une teinture (BORDET) la sensibilisatrice qui les a rendus vulnérables vis-à-vis de l'alexine du sérum neuf.

Voici donc deux substances existant côte à côte dans un même sérum combinant leur action pour un même but, puissantes lorsqu'elles sont unies, impuissantes quand elles sont isolées. De ces deux substances, l'une, l'alexine, existait dans le sérum (nous l'avons vu en étudiant le mode d'action d'un sérum neuf), l'autre, la sensibilisatrice, a été créée par l'injection de globules à l'animal qui a fourni le sérum.

Action bactéricide d'un sérum. — Ces faits sont calqués trait pour trait sur ceux que montre l'étude de la destruc-

(1) Synonyme : amboceptor, zwischenkörper (Ehrlich), fixateur (Metchnikoff).

tion de certaines bactéries par des sérums : en injectant à un animal (cobaye p. ex.) du vibron du choléra, on obtient un sérum susceptible de faire subir *in vitro* à ces vibrions la transformation granuleuse ; on donne au sérum de cet animal ainsi immunisé le nom de choléra-sérum, chauffé, ce choléra-sérum perd ses propriétés, additionné de sérum neuf, il les retrouve. Qu'en conclure ? Que dans le sérum normal existe une alexine, que l'inoculation de vibrions à l'animal a amené la production d'une sensibilisatrice qui donne au choléra-sérum ses propriétés nouvelles. Ici donc analogie complète : d'un côté, un animal injecté avec des globules, production de sensibilisatrice pour ces globules : sérum hémolysant ; de l'autre, un animal injecté avec des vibrions, production d'une sensibilisatrice pour ces vibrions : choléra-sérum.

Tous deux, choléra-sérum et sérum hémolysant vulnérables par la chaleur, tous deux capables de conférer à un sérum neuf des propriétés destructives qu'il n'avait pas. Une substance commune aux deux : l'alexine, une substance propre à chacun : la sensibilisatrice. Enfin, choléra-sérum et sérum hémolysant peuvent être créés chez le même animal qui a alors *deux* sensibilisatrices différentes et *une* alexine pouvant attaquer globule ou microbe.

C'est une des conceptions les plus fouillées par BORDET que celle de l'unité de l'alexine. Tandis que les auteurs allemands voulaient voir autant d'alexines que de propriétés destructives (alexines pour les microbes, alexines pour les globules), BORDET a soutenu et établi sur des preuves expérimentales qui semblent irréfutables que l'alexine est une, capable de détruire un microbe ou un

autre, un globule ou un autre, suivant qu'elle est aidée ou non dans son action par une sensibilisatrice appropriée (1).

Laissant actuellement de côté ce qui concerne les microbes et aussi pour ne pas obscurcir la question tout ce qui a trait à la production des anti-hémolysines, voyons en quelques mots quel est le mode de destruction des globules par un sérum.

Mécanisme de l'hémolyse par un sérum. — Que les globules soient ou non modifiés dans leur résistance par une sensibilisatrice, leur destruction par un sérum neuf doué de propriétés spécifiques ou par un sérum actif doué de propriétés acquises s'effectue suivant le même mode. Le mécanisme intime de cette destruction a été peu étudié et c'est aux recherches de NOLFF que nous devons les quelques données que nous possédons à ce sujet.

Entravée par l'abaissement de la température à 0°, favorisée par la température de 37°, cette destruction du globule n'est pas totale le plus souvent ; l'hémoglobine diffuse, mais le stroma plus ou moins altéré persiste et ne disparaît que quand on emploie un sérum très meurtrier.

(1) M. Metschnikoff, dans son beau livre sur *l'immunité dans les maladies infectieuses*, dit cependant « qu'il existe très probablement deux espèces de cytases (alexines) liées aux deux grandes catégories de phagocytes », macrophages et microphages. Pour faire cadrer cette conception avec les expériences si précises de Bordet, il suppose que « les éléments figurés, une fois imprégnés de fixateurs (sensibilisatrices) spécifiques, deviennent capables d'absorber non seulement la cytase (l'alexine) qui les digère, mais aussi une autre qui, sans les dissoudre, se fixe simplement sur eux », p. 206-207.

Les globules d'oiseau qui sont nucléés ne sont frappés que dans leur protoplasma, le noyau restant intact.

Pour NOLFF, il s'agirait ici d'une perméabilisation de la paroi par augmentation de l'affinité pour l'eau, et l'alexine n'exercerait pas sur les globules une action strictement comparable à l'action des sucs digestifs, elle ne peptonise pas les stromas, ne digère pas l'hémoglobine et n'agirait pas par conséquent à la manière des enzymes comme le croit BUCHNER (1).

Quand les stromas disparaissent, il s'agirait d'une dissociation moléculaire par perte de cohésion entre les différentes molécules.

La sensibilisatrice ne ferait qu'augmenter dans des proportions plus ou moins étendues le coefficient d'absorption des globules pour l'alexine.

L'origine de l'alexine est aujourd'hui déterminée, il semble bien établi qu'elle provient des leucocytes et surtout des polynucléaires (METCHNIKOFF, GENGOU).

M. METCHNIKOFF soutient de plus que l'alexine ferment d'origine leucocytaire n'existe jamais à l'état de liberté dans le plasma et ne sort des leucocytes que quand ces derniers sont altérés, principalement pendant la coagulation. Son opinion appuyée par beaucoup d'arguments est surtout établie sur des expériences de M. GENGOU qui a trouvé que le plasma obtenu par centrifugation du sang dans des tubes paraffinés était ou à peu près dépourvu de propriétés bactéricides.

(1) M. Metchnikoff croit cependant que l'alexine est un ferment soluble. Voir « l'Immunité dans les maladies infectieuses », page 103, la discussion des expériences de Nollf.

EHRlich et ses élèves admettent par contre formellement l'existence des compléments (alexines) dans les humeurs de l'animal vivant.

On sera peut-être étonné à ce propos que nous ne parlions pas des recherches d'EHRlich et de ses élèves dans tout ce domaine et de sa théorie pleine de profonds aperçus des « chaînes latérales ». Si nous les avons passées sous silence c'est que n'ayant pas qualité d'abord pour apprécier les travaux d'un savant de cette envergure, nous avons préféré d'autre part ne pas introduire dans notre terminologie des expressions nouvelles (complément, *zwischenkörper*, *amboceptor*) qui ne pourraient qu'obscurcir un sujet déjà complexe. Pour résumer ces recherches d'un mot, EHRlich appelle complément ce que BORDET nomme alexine et *zwischenkörper* ce qu'il appelle sensibilisatrice. Le point qui les sépare surtout est celui de l'unité ou de la pluralité des alexines. Nous avons déjà dit que BORDET nous paraissait avoir fourni à priori et à posteriori par de nombreuses expériences des preuves qui semblent difficilement réfutables de l'unité de l'alexine.

En résumé :

1° Le sérum d'un animal neuf peut détruire *in vitro* et aussi *in vivo* les globules d'un animal d'une autre espèce déterminée. Cette destruction supprimée par le chauffage préalable du sérum à 58° est due à une substance nommée alexine ;

2° Le sérum d'un animal neuf peut immobiliser et faire subir la transformation granuleuse à certains microbes déterminés. Cette action s'exerce encore par l'alexine du sérum ;

3° L'injection à un animal d'une espèce de sang provenant d'un animal d'une autre espèce (lapin ou cobaye par exemple) confère au sérum de l'animal injecté la propriété de détruire les globules de l'espèce qui a fourni le sang :

4° De même l'injection d'un microbe déterminé à un animal d'une espèce choisie confère au sérum de cet animal la propriété d'immobiliser et de transformer ce microbe en granulations.

Dans ces deux expériences faites l'une avec un globule, l'autre avec un microbe, le mécanisme est le même : production dans le sérum de l'animal injecté d'une substance dite sensibilisatrice.

Globules sensibilisés, leur emploi. — En terminant ce chapitre, nous devons expliquer avec quelques détails ce qu'on entend par globules sensibilisés, car c'est un terme qui reviendra quelquefois dans les pages qui suivent.

Nous venons de voir que l'action exercée par un sérum actif (provenant d'un animal injecté) peut être dissociée en deux temps :

1° Imprégnation des globules par la sensibilisatrice ;

2° Destruction de ces globules sensibilisés par l'alexine.

Pour réaliser le premier temps de cette action (imprégnation) il suffit de traiter les globules par le sérum préalablement chauffé une demi-heure à 55°.

Prenons un exemple concret : un cobaye a reçu des injections de globules de lapin. Ces globules ainsi traités sont dits *sensibilisés*, et même après lavage dans la solution salée ils sont encore capables d'être détruits si on les soumet à l'action d'un sérum neuf de cobaye.

Ce n'est pas tout, ces mêmes globules sont encore sensibilisés *vis-à-vis d'autres sérums* que celui du cobaye et ils peuvent être détruits avec une grande intensité par du sérum humain, par exemple. Fait beaucoup plus curieux encore, ils peuvent être détruits par du sérum de lapin ; traités par le sérum de cobaye injecté, ces globules sont donc devenus perméables pour une série d'alexines provenant d'animaux très différents. Ces faits de connaissance empirique ne sont d'ailleurs pas susceptibles de généralisation absolue et les globules sensibilisés ne sont pas destructibles par tous les sérums indistinctement, mais seulement par un certain nombre de sérums qui ont été déterminés expérimentalement.

L'obscurité qui entoure ces faits de sensibilisation est encore grande ; il semble que cette perméabilité anormale de globules pour les alexines ne puisse être obtenue que par les substances animales désignées sous le nom de sensibilisatrice et NOLFF n'a jamais pu obtenir de sensibilisation en traitant des globules pour toute une série d'agents chimiques.

Il est curieux de rapprocher de ces faits des expériences très intéressantes rapportées par HÉDON en juillet dernier à l'Académie des sciences.

Cet auteur a montré que les globules de bœuf étaient capables de fixer de très petites quantités de substances acides ou alcalines et que la fixation de substances alcalines constituait pour les globules une véritable sensibilisation vis-à-vis de la solanine, alcaloïde très toxique pour ces globules.

Retenons simplement de cette digression nécessaire, mais peut-être un peu longue sur les globules sensibi-

lisés, ce fait empirique et pratique. En prenant du sérum d'un cobaye injecté avec des globules de lapin et en le chauffant on a une sensibilisatrice pour les globules de lapin. Les globules de lapin ainsi sensibilisés sont détruits par l'alexine du cobaye neuf, mais aussi c'est le fait qui nous intéresse par d'autres alexines et particulièrement par l'alexine humaine qui les dissout alors très facilement.

ACTION DU SÉRUM ET DES LIQUIDES DE PLEURÉSIE ET D'ASCITE SUR LES GLOBULES ROUGES DU LAPIN

Nous exposons d'abord le résultat des expériences que nous avons faites avec les globules du lapin pour passer ensuite à l'étude de l'action des mêmes liquides sur les globules de l'homme, sujet beaucoup plus complexe qui sera plus facilement abordé en dernier lieu.

Nous ne parlerons pas actuellement de la propriété agglutinante préférant grouper dans un même chapitre les faits concernant l'agglutination des globules de lapin et l'agglutination des globules humains.

Lorsqu'on met une goutte d'émulsion de globules de lapin dans du sérum humain normal, les globules sont fortement agglutinés et se rassemblent au fond du verre de montre, puis l'hémolyse se produit secondairement. Quelquefois celle-ci ne se produit pas à la température du laboratoire et on pourrait croire que le sérum n'est pas hémolysant pour les hématies du lapin. L'emploi de l'étuve montre qu'il n'en est rien et la destruction ne tarde pas à se faire.

Le pouvoir hémolysant pour les hématies du lapin du sérum humain disparaît complètement après chauffage à 55-58° pendant un quart d'heure ; il est temporairement entravé par l'abaissement de la température du milieu à 0°.

Ces deux phénomènes sont, on le sait, caractéristiques entre autres des substances auxquelles on donne le nom d'alexines.

L'hémolyse des globules du lapin nous permet donc de mettre en évidence l'alexine du sérum humain.

On doit d'abord se demander si l'hémolyse ainsi obtenue est le fait de l'alexine seule ou l'expression de l'action combinée de deux substances : une alexine et une sensibilisatrice. La chose n'est pas encore, on le sait, nettement déterminée pour tous les sérums *neufs* d'animaux et certains sérums, celui d'anguille entre autres, paraissent actifs sans l'intermédiaire d'une sensibilisatrice.

L'hémolyse dans plusieurs cas que nous avons étudiés était le résultat de l'action combinée d'une sensibilisatrice et de l'alexine.

L'expérience suivante nous le démontre.

On prend un sérum humain frais qu'on chauffe à 56° pour le débarrasser de son alexine ; puis des globules de lapin sont soumis à son action pendant un quart d'heure. Ces globules fortement agglutinés ne laissent pas diffuser d'hémoglobine. On les lave alors plusieurs fois dans l'eau salée par des centrifugations successives, de manière à les bien dépouiller de sérum humain, puis l'eau salée décantée est remplacée par du sérum très frais (5 à 6 heures) de lapin dans lequel on émulsionne les globules de lapin avec précaution pour ne pas les briser. On porte à l'étuve.

Après une demi-heure de séjour le sérum était coloré en rose par l'hémoglobine des globules.

Si dans cette expérience les globules de lapin ont été détruits dans leur propre sérum par l'alexine du lapin, c'est que, selon toute vraisemblance, ils avaient été modifiés par une sensibilisatrice existant dans le sérum humain chauffé et qui s'était fixée sur eux.

Ce premier point acquis de l'existence d'une sensibilisatrice, restait à se demander si la destruction par le sérum humain était le résultat de l'action combinée de quantités proportionnelles d'alexine et de sensibilisatrice. On pouvait essayer, pour résoudre ce problème, d'ajouter à un sérum humain une quantité déterminée du même sérum chauffé, et rechercher si l'hémolyse était plus accentuée que celle obtenue avec le sérum frais employé seul. En faisant de tels mélanges nous n'avons jamais obtenu (au contraire comme nous le verrons) une hémolyse plus forte, ce qui semblerait démontrer que cette sensibilisatrice existe en quantité suffisante pour fournir à l'alexine autant de globules que celle-ci peut en détruire.

Nous avons appris jusqu'à présent :

Que le sérum humain est hémolysant pour les globules du lapin ;

Que cette action hémolysante supprimée par la chaleur est le résultat de l'action combinée de l'alexine et d'une sensibilisatrice paraissant exister en quantité proportionnelle et que dès lors l'hémolyse doit avoir lieu jusqu'à épuisement de l'alexine.

L'hémolyse pouvant nous servir en quelque sorte de réactif pour reconnaître la présence de l'alexine nous pou-

vons chercher si cette substance ne disparaît jamais du sérum chez l'homme au cours des maladies. Chez l'animal de nombreuses recherches ont été effectuées sur ce sujet par des observateurs qui étudiaient au cours d'infections expérimentales le pouvoir bactéricide dont le sérum de certains animaux est doué à l'état normal. Le lapin, par exemple, a un sérum doué de la propriété bactéricide pour la bactérie charbonneuse, propriété analogue à celle du sérum humain vis-à-vis des hématies du lapin et s'exerçant aussi par l'intermédiaire de l'alexine. On injecte à l'animal le microbe et on étudie les modifications de son sérum au cours de l'infection. Tandis que pour certains auteurs (LUBARSCH, NIESSEN, DENYS et KAISIN) la propriété bactéricide disparaîtrait au cours de l'infection expérimentale, pour d'autres les modifications seraient minimales ou nulles (CONRADI, OSTRANINE). Les résultats sont donc en partie contradictoires.

Les recherches que nous avons entreprises chez l'homme nous ont montré que jamais l'alexine ne disparaissait du sérum même au cours de maladies infectieuses graves, mortelles, et que par conséquent ce n'était pas à son absence qu'on pouvait attribuer même pour une part la défaite de l'organisme.

Cette substance ne disparaissant jamais, il faut donc considérer comme illusoires les espérances de M. WASSERMANN qui attribuant à son insuffisance l'échec des méthodes séro-thérapiques (dans lesquelles on injecte à l'individu malade une sensibilisatrice), propose d'essayer l'injection d'alexines. C'est la conclusion de BORDET qui fait observer que même dans l'hypothèse d'un rôle fonda-

mental joué par cette substance il faudrait incriminer son absence de fixation sur les microbes plutôt que son absence proprement dite.

De ce que l'alexine ne disparaît jamais du sérum humain s'ensuit-il qu'elle y existe en quantité invariable ? Le tableau qu'on trouvera ci-dessous nous montre, au contraire, que cette substance est très inégalement répandue dans les sérums.

Cependant d'après Bordet et beaucoup d'auteurs qui se sont occupés de ces questions, seules les sensibilisatrices créées par l'expérimentation ou apparues au cours de l'infection subiraient de grandes fluctuations, l'alexine étant en quantité toujours à peu près fixe dans le sang des animaux neufs ou dans le sang des vaccinés. *A priori*, on comprendrait mal cette invariabilité : toutes réserves faites sur le rôle joué par l'alexine dans la défense de l'organisme, son origine aux dépens des globules blancs nous fait penser qu'elle doit subir dans une certaine mesure le retentissement des variations de nombre de ces derniers : sa propriété de se fixer sur les microbes sensibilisés nous conduit à la même supposition.

En fait, Nollf dans des recherches très minutieuses sur les modifications du sérum des animaux injectés avec le sang d'une autre espèce a vu l'alexine augmenter, mais d'une façon limitée.

Nous avons examiné, au point de vue de la détermination de la quantité d'alexine, un grand nombre de sérums humains provenant de sujets normaux et de malades et nous avons constaté des variations dans cette quantité suivant les individus et suivant leur état.

Neisser et Dœring ont étudié récemment le sérum humain provenant de 20 malades et ne paraissent pas avoir été frappés comme nous par cette variabilité de la teneur des sérums en alexine ; ils signalent seulement sa diminution dans un cas de coma. Leurs recherches ont d'ailleurs été limitées à un groupe de maladies (comas, névralgies) et ils se sont servis comme réactif de globules de chien, ce qui semble une mauvaise technique. Le chien a, on le sait, des globules d'une fragilité telle qu'il est difficile d'obtenir un sérum de chien non teinté d'hémoglobine, et nous croyons que dans des recherches de ce genre il faut s'abstenir d'expérimenter avec le sang de cet animal qui peut exposer à des erreurs graves d'interprétation. Nos recherches ont porté sur environ cinquante sérums différents provenant d'individus atteints d'affections les plus diverses.

Notre procédé a été le suivant : ajoutant à une série de tubes contenant chacun 5 centimètres cubes de solution, de NaCl à 7 pour 1 000, un nombre progressif de gouttes de sérum, mesurées avec des pipettes de calibre sensiblement égal, nous cherchions à quelle dose de sérum correspondait l'hémolyse d'une même quantité de globules de lapin et à quelle dose leur destruction totale.

SÉRUM D'INDIVIDUS PARAISSANT NORMAUX

I. — Ténon. — Homme, 35 ans.

III gouttes sérum = H. forte.

IV gouttes sérum = H. très forte
sans destruction totale.

2. — Barth., 14. — Homme, 40 ans.
Névralgie intercostale. III = H. forte.
IV = H. très forte sans destruction totale.
3. — Barth. — Homme, 50 ans.
Point de côté. III = H. forte.
IV = destruction presque complète.
4. — Couv., 32. — Femme, 37 ans.
Névropathe. III = H. très forte.
IV = laquage complet.
5. — Couv., 33. — Femme, 33 ans.
Neurasthénie. III = H. forte.
IV = destruction presque totale.
6. — Couv., 28. — Femme, 40 ans.
Hystérique. III = H. très faible.
IV = H. faible.
7. — Femme, 42 ans.
Hystérique. III = H. forte.
IV = H. forte.

SÉRUMS PROVENANT DE MALADES. MALADIES INFECTIEUSES AIGÜES

8. — Louis, 10. — Femme, 70 ans.
Broncho-pneumonie. V = H. forte sans destruction totale.
9. — Barth., 19. — Femme, 71 ans.
Bronchite généralisée. IV = laquage total.
10. — Pt-Louis, 8. — Femme, 31 ans.
Phlegmon périnéphrétique post-typhoïdique. I = H. très forte.
II = Destruction totale.
11. — Barth., 10. — Homme, 33 ans.
Pneumonie grave en cours. II = H. forte.
III = laquage presque complet.
Même malade, 4 jours après la défervescence. III = H. faible.
IV = H. très forte.

12. — Barth., 21. — Homme, 37 ans.
Pneumonie au début. IV = 0.
Même malade à la période d'état. IV = 0.
13. — Couv., 34. — Femme, 16 ans.
Bronchite aiguë sus-pecte. IV = H. faible.
14. — Couv., 27. — Femme, 20 ans.
Appendicite. IV = H. Forte.
V = laquage.
15. — Couv., 1. — Femme, 21 ans.
Rhumatisme articulaire aigu. IV = H. très faible.
16. — Louis, 15. — Femme, 23 ans!
Érysipèle de la face. V = H. faible.
VI = H. forte.
17. — Louis, 7. — Femme, 60 ans.
Bronchite aiguë généralisée chez une emphysemateuse. II = H. forte.
III = laquage complet.
18. — Louis, 16. — Femme, 20 ans.
Fièvre typhoïde en cours. V = H. forte.
VI = H. très forte sans destruction.
19. — Couv., 32. — Femme, 25 ans.
Amygdalite phlegmo-neuse. IV = H. moyenne.
20. — Louis, 8. — Femme, 23 ans.
Rhumat. art. aigu avec endopéricardite début. III = H. très forte.
IV = laquage.
Même malade /15 jours après la guérison. III = H. moyenne.
IV = H. forte.
21. — Barth., 3. — Homme.
Fièvre typhoïde au début. IV = H. très faible.
22. — WOILEZ, 3. — Homme, 22 ans.
(Cochin). Myocardite avec endopéricardite rhumat. VI = H. forte sans destruction.

TUBERCULOSE PULMONAIRE

23. — Barth., 1. — Homme 30, ans.
 II = H. faible.
 IV = laquage complet.
24. — Barth., 5. — Homme.
 III = laquage complet.
25. — Barth., 13. — Homme.
 III = H. très forte.
 IV = laquage.
26. — Couv., 6. — Femme.
 IV = H. très forte presque totale.
27. — Barth., 1. — Homme.
 II = Hémolyse forte.
 III = laquage total.
28. — Barth., 19. — Homme.
 III = laquage total.
29. — Barth., 18. — Homme.
 IV = H. forte.
30. — Couv., 14. — Femme.
 III = H. faible.
 V = laquage.
31. — Pt-Louis, 10. — Femme.
 III = H. très forte.
 IV = laquage.
32. — Pinel, 24. — Femme.
 II = H. très forte.
 III = laquage total.

ASYSTOLIE. URÉMIE

33. — Barth., 11. — Homme, 35 ans.
 Asystolie. III = laquage.
34. — Couv., 16. — Femme, 50 ans.
 Urémie. IV = H. forte.

35. — Barth., 15 b. — Homme, 59 ans.
 Urémie. III = laquage.
36. — Barth., 15. — Homme, 61 ans.
 Urémie. III = laquage.
37. — Barth., 4. — Homme.
 Néphrite chronique. IV = H. forte.
38. — Pt-Barth., 7. — Femme, 16 ans.
 Coma épileptique (état I = H. très forte.
 de mal mort). II = laquage.
39. — Barth., 35. — Homme.
 Urémie légère. IV = H. faible.
40. — Barth., 30. — Homme.
 Bronchite emphysème. III = H. forte.
 Néphrite chron. s.
 d'urémie.
41. — Barth., 17 b. — Homme.
 Néphrite chronique. III = H. moyenne.
42. — Barth. — Homme.
 Coma urémique. III = H. moyenne.
43. — Louis, 8. — Femme, 75 ans.
 Néphrite chronique.
 Dyspnée urémique. II = laquage total.
 Même malade 2 jours
 plus tard. II = H. très forte destruction presque
 totale.
44. — Barth., 24. — Femme, 72 ans.
 Asystolie. IV = H. très faible.
45. — Néphrite chronique. III = H. très forte.

MALADIES DIVERSES

46. — Barth., 34. — Homme, 33 ans.
 Hémiplégiesyphilitique. IV = H. très faible.
47. — Barth. — Homme, 45 ans.
 Tabes, syphilis ancienne. III = H. forte.
48. — Couv. — Femme, 25 ans.
 Fièvre typhoïde ou pé-
 ritonite tuberculeuse. III = laquage.

49. — Couv., 1 bis. — Femme
 Maladie de Hanot. III = laquage.
50. — Couv., 15. — Femme.
 Hémorragie cérébrale. III = H. faible.
 V = H. très forte.
51. — Barth., 2. — Femme, 62 ans.
 Rétrécissement mitral. IV = laquage.
52. — Femme, 71 ans.
 Congestion pulmonaire IV = laquage
 bénigne.
53. — Homme.
 Anémie pernicieuse pro- VI, VII, VIII = H. très minime.
 gressive.
54. — Femme.
 Leucémie (1). VI = H. moyenne.

Nous voyons d'après le tableau ci-dessus que le sérum provenant d'individus qui peuvent être considérés comme normaux détruit *in vitro* une goutte de sang de lapin avec une dose de cinq gouttes environ pour 5 centimètres cubes de solution de NaCL à 7 pour 1000.

L'hémolyse moyenne ou forte avec trois gouttes est alors nulle avec une ou deux gouttes. Variant avec chaque sujet cette quantité n'est pas une constante absolue et il semble que chaque individu ait un coefficient personnel. De même que les quantités de globules rouges ou blancs sont susceptibles de variations qu'on considère comme normales quand elles restent dans certaines limites, la quantité d'alexine paraît capable d'écarts qui n'ont rien de surprenant. Cette quantité varie donc mais dans des limites relativement assez étroites chez l'homme à l'état de santé.

(1) Nous adressons tous nos remerciements à notre collègue et ami Rathery, à qui nous devons ces deux derniers échantillons de sérum.

En est-il de même dans les maladies ? La seule notion précise qui se dégage de l'examen du tableau ci-dessus et que nous avons déjà mise en lumière est que chez l'homme malade l'alexine ne disparaît jamais du sérum quelle que soit la nature du processus morbide en cours, la bénignité ou la gravité de l'infection.

Est-ce à dire que cette substance est complètement inactive et que les faits observés *in vitro* n'ont rien à voir avec les réactions de l'organisme vivant ? Une semblable conclusion serait évidemment exagérée et les variations quantitatives que nous constatons ne doivent pas correspondre uniquement à des différences individuelles.

En effet la quantité d'alexine peut varier chez le même individu. Nous avons fait quatre fois deux déterminations successives chez le même malade (n^{os} 11, 12, 20 et 43). Dans deux cas (rhumatisme articulaire aigu, pneumonie franche) première détermination pendant la période d'état, deuxième détermination plusieurs jours (15 dans l'un, 4 dans l'autre) après la chute de la température.

Dans les deux cas la quantité d'alexine était moindre lors du deuxième examen. Ces différences peu accentuées étaient absolument nettes. Dans les deux autres cas les deux examens consécutifs ont été faits pendant la période d'état : pas de différences nettes. Nous ne voulons pas de quatre observations tirer des conclusions et dire qu'il en est toujours ainsi mais simplement faire remarquer que chez un même individu la quantité d'alexine peut changer et que par conséquent on est en droit d'attribuer pour une certaine part tout ou moins à la maladie en cours les variations qu'on observe dans les sérums pathologiques.

Les différences individuelles pouvant jouer un rôle assez considérable, la question ne pourrait être nettement tranchée que par les trois épreuves : détermination chez un sujet donné de la quantité d'alexine à l'état de santé, détermination pendant la maladie, détermination après le retour ad integrum. Elémentaires en médecine expérimentale, ces épreuves de contrôle ne sont naturellement pas possibles en clinique où on doit se contenter d'examen faits au cours de la maladie et pendant la convalescence. Par contre on a l'avantage d'étudier le sérum au cours des maladies telles que nous avons l'habitude de les voir évoluer et non au cours d'infections expérimentales massives, mortelles en quelques jours ou en quelques heures (expériences d'OSTRIAMINE) s'écartant par conséquent beaucoup des processus habituels.

Ce premier point établi : l'alexine *peut* varier au cours d'une maladie chez le même individu, les observations que nous avons rassemblées peuvent-elles nous fournir une indication précise ? Les variations qu'on observe semblent s'effectuer sans règle aucune et tantôt on note une augmentation, tantôt une diminution par rapport à ce qui semble l'équilibre normal.

La plus forte augmentation que nous ayons vue concerne une jeune fille de 16 ans, épileptique, en état de mal, qui mourut au cours de sa crise. Son sérum contenait une quantité d'alexine quatre à cinq fois plus forte que celle d'un individu normal (1).

(1) On pourrait peut-être rapprocher de ce fait l'hypertoxicité du sérum d'épileptique signalée par Chevalier, Chiaruttini, etc., et démontrée par Lesné par la méthode des injections intracérébrales au cobaye. La suppres-

Le sérum le plus pauvre en alexine que nous ayons observé est celui d'un malade atteint d'anémie pernicieuse progressive. N'ayant aucune explication sérieuse à proposer pour ces faits nous nous contentons d'attirer sur eux l'attention.

L'ensemble des autres nous conduit simplement à ces remarques que, dans les maladies infectieuses, aiguës la quantité d'alexine ne subit pas de diminution très accentuée mais ne présente surtout pas de forte augmentation.

Dans la tuberculose pulmonaire se montrerait plutôt une tendance à l'augmentation ; il en serait de même dans l'urémie et dans l'asystolie.

Tels sont les faits, dans quelle mesure peuvent-ils cadrer avec les théories ? Celles qui font jouer aux humeurs de l'organisme un rôle fondamental dans les phénomènes de défense attribuent à l'alexine une grande importance. Si nous les admettons un instant comme hypothèse nous pouvons dire que les faits que nous avons observés ne les contredisent pas. En effet, l'alexine devant se fixer sur les microbes et cette fixation dépendant dans une large mesure du concours de sensibilisatrices appropriées, on conçoit que la quantité d'alexine libre pourra dépendre de facteurs nombreux : surcroît de production d'une part, défaut de fixation de l'autre, ou inversement. D'où comme conséquence une grande variabilité dans la quantité libre, variabilité que précisément nous avons constatée.

sion de la toxicité intra-cérébrale par le chauffage préalable du sérum à 55° permet de se demander si l'alexine du sérum n'intervient pas pour une part dans la production des accidents par cette méthode.

De plus, ce que nous avons dit de cette substance, de ses propriétés, nous la fait entrevoir comme prenant part en même temps à des réactions multiples microbiennes et très probablement cellulaires. L'infinie complexité de ces réactions dans un organisme comme l'organisme humain normalement habité par toute une flore microbienne nous interdit donc de considérer ces variations comme en relation seulement avec la lutte contre un seul agent microbien. Peut-être l'étude de maladies nettement monomicrobiennes comme l'érysipèle ou cycliques, comme les fièvres éruptives pourrait-elle donner des indications plus précises que celles que nous avons obtenues.

L'origine leucocytaire de l'alexine étant admise, cette substance, d'après M. Metchnikoff, ne sortant même des leucocytes qu'après leur mort, on devrait trouver une relation étroite, semble-t-il, entre le nombre de leucocytes et la quantité d'alexine. Cependant dans plusieurs cas où nous avons fait cette recherche nous n'avons pas constaté ce parallélisme attendu et il s'agissait de faits où la quantité était nettement différente de ce qui semble l'équilibre normal.

N° 10. — Femme de 31 ans. Phlegmon périnéphrétique.

11 gouttes de sérum dans 5 centimètres cubes d'eau salée à 7 pour 1 000 détruisent complètement une goutte de sang de lapin : beaucoup d'alexine libre par conséquent.

Examen du sang : N = 3 500 000.

B = 12 000.

Polynucléaires. . . = 70 pour 100.

Monos et lymphocytes = 30 pour 100.

Légère leucocytose. Équilibre leucocytaire normal.

N° 46. — Femme de 23 ans. Érysipèle franc de la face.

VI gouttes de sérum, forte hémolyse sans destruction complète : quantité faible par conséquent.

Formule sanguine : 13 800 leucocytes par millimètre cube.

Polynucléaires. = 85 pour 100.

Mononucléaires. = 14 pour 100.

Leucocytose avec polynucléose très nette.

Dans le cas de leucémie du n° 54 la quantité d'alexine est également très faible et le nombre des leucocytes oscille depuis plusieurs mois entre 20 et 40 000.

Nous n'essaierons aucune explication de ces faits qui semblent paradoxaux et qui nous ont dissuadé de poursuivre des recherches dans cette voie.

PROPRIÉTÉ HÉMOLYSANTE DE QUELQUES LIQUIDES PATHOLOGIQUES, PLEURÉSIES, ASCITES

Nos recherches ont porté sur 22 liquides pleuraux provenant de 17 malades et sur 8 liquides d'ascite provenant de 5 malades.

Les exsudats pathologiques sont presque toujours capables d'hémolyser les globules de lapin (une seule exception); cette hémolyse a tous les caractères de l'hémolyse par le sérum (disparition par le chauffage, etc.), elle est donc due à de l'alexine. Ce fait de la présence d'alexine dans les épanchements est à opposer à son absence dans la sérosité de l'œdème par compression (METCHNIKOFF), absence que nous avons pu constater dans la sérosité d'un œdème par compression *ganglionnaire de l'aisselle dans un cancer du sein*.

Liquides de pleurésie. — Sur 15 exsudats pleurétiques séro-fibrineux, un seul était complètement dépourvu d'action hémolysante pour les globules de lapin et semblait par conséquent privé d'alexine. — Il s'agissait d'un hydrothorax de formation récente chez un cardiaque asystolique : le liquide limpide avait un Δ de — 0°,54.

Les 14 autres cas se décomposent en 7 pleurésies primitives certainement tuberculeuses ou simplement suspectes : trois hydrothorax chez des cardiaques ou des

brightiques : quatre cas de pleurésie cancéreuse. Si on compare les résultats obtenus, il semble au premier abord que la quantité d'alexine soit plus faible dans les cas d'hydrothorax. Cette interprétation serait probablement erronée et les différences présentées semblent seulement en rapport avec l'âge de l'épanchement, la quantité d'alexine paraissant augmenter quand on s'éloigne du début de la maladie.

Si elle paraît plus faible dans les hydrothorax, c'est probablement que ceux-ci, ponctionnés pour apporter un soulagement à la dyspnée des malades, étaient de date relativement récente, tandis que les pleurésies tuberculeuses ont été évacuées surtout à la période de décroissance de l'épanchement.

En effet, si on étudie les variations du pouvoir hémolyasant chez un même malade, on voit que indépendamment de la nature de l'épanchement, l'hémolyse faible lors d'une première ponction augmente quelquefois très rapidement et dans des proportions considérables à un examen fait plus tard. Au début d'un épanchement la quantité d'alexine semble être toujours plus faible que la moyenne du sérum. La quantité d'alexine contenue dans un épanchement est sans aucune relation avec l'abaissement du point de congélation, semble-t-il.

De ces faits, nous ne voulons pour le moment tirer aucune conclusion prématurée, soit au point de vue de la pathogénie, soit au point de vue du pronostic, bien que ces modifications dans la nature du liquide semblent bien en rapport avec l'évolution du processus lui-même. Les recherches récentes sur les variations du Δ au cours des

pleurésies nous ont montré combien il faut être sobre de conclusions hâtives dans ce domaine.

Pour la même raison, nous ne nous étendrons pas sur les rapprochements qui peuvent venir à l'esprit entre ces faits et les modifications de la perméabilité pleurale.

PLEURÉSIES

Chaque liquide a été essayé dans 5 centimètres cubes d'une solution de NaCl à 7 pour 1000 et sur 1 goutte de globules de lapin.

1. — Woillez, 15. — Homme.

Pleurésie franche.

$\Delta = 0^{\circ},60$.

IV = aucune hémol.

VIII = hémol. très forte.

2. — Beau, 15. — Homme.

Cardiaque asystolique,

$\Delta = - 0^{\circ},54$.

hydrothorax.

X et XII = aucune hémolyse.

3. — Chauffard, 13. — Homme.

Cardiaque, pas de tuberculeuse (autopsie).

X = 0 ou hémol. très légère.

4. — Chauffard, 19. — Homme.

Pleurésie tuberculeuse.

II = hémolyse forte.

5. — Velpeau. — Femme.

Pleurésie chez une tuberculeuse.

IV = hémolyse franche.

6. — Blache, 2.^e — Femme.

Pleurésie hémorr. chez une asystol.

VI = hémolyse faible.

7. — Chauffard, 13. — Homme.

Pleurésie franche.

VI = hémolyse légère.

8. — Blache, 3. — Femme.

Pleurésie cancéreuse.

$\Delta = 0,56$.

IV = hémolyse forte.

9. — Cruveilhier, 10. — Femme.
Pleurésie cancér. génér. IV = hémolyse forte.
du cancer du sein. $\Delta = 0,56$.
10. — Chauffard, 10. — Homme.
Pleurésie hémorrag. tu- X = hémolyse forte.
berculeuse. IV = 0
11. — Beau, 2. — Homme.
Pleurésie tuberculeuse. IV = 0.
VIII = hémolyse faible.
12. — Barth., 16. — Homme.
Pleurésie hémorragique VIII = hémolyse faible.
cancéreuse.
13. — Pinel, 8. — Femme.
Pleurésie hémorragique VIII = 0.
cancéreuse.
14. — Barth., 5. — Homme.
Pleurésie séro-fibr. chez VI = hémolyse légère.
un tuberculeux.
15. — Homme.
Pleurésie purulente à X = 0.
streptocoques.
16. — Homme.
Pleurésie purulente à ba- X = 0.
cille de Koch.
17. — Blache. — Femme.
Cardiaque asyst. III = hémolyse forte.

EXAMENS SUCCESSIFS

1. — Woillez, 15. — Homme.
Pleurésie franche. IV = 0.
(20 juillet 1900.) VIII = hémolyse très forte.
(31 juillet 1900.) II = hémolyse nette.
2. — Chauffard, 13. — Homme.
Cardiaque (pas de tuber-
culose), autopsie.
(21 juillet 1900.) X = 0.
(1^{er} août 1900.) I = hémolyse nette.

3. — Blache, 2. — Femme.

Pleurésie hémor. asyst.

1 ^{er} examen.	VI = hémolyse faible.
2 ^e examen (15 jours après environ).	I = hémolyse franche. III — laquage.

4. — Beau, 2. — Homme.

Pleurésie tuberculeuse.

1 ^{er} examen.	VIII = hémolyse légère.
2 ^e examen (15 jours après).	VI = hémolyse légère. VIII = hémolyse forte.

5. — Pinel, 8. — Femme, 32 ans.

Pleurésie cancér. hémor.

	VIII = hémolyse nulle.
(16 juillet 1901).	VI = hémolyse forte.
(30 juillet 1901).	VI = laquage.

A un examen ultérieur fait en octobre le liquide est devenu brunâtre, couleur chocolat, la recherche de l'hémolyse n'est pas possible.

Nous ferons remarquer un fait assez paradoxal : le liquide de deux pleurésies purulentes contenant par conséquent une quantité énorme de leucocytes morts ou fortement altérés était très peu hémolysant. L'alexine qui avait dû être mise en liberté avait-elle été fixée sur les microbes, sur des éléments cellulaires ou résorbée, ce sont questions qu'on ne peut que poser sans essayer de les résoudre.

ASCITES

Les cinq liquides d'ascites que nous avons pu examiner et qui provenaient de deux cirrhoses, deux cancers et une asystolie, contenaient tous de l'alexine, en quantité variable, sans qu'il parût y avoir de relation entre la na-

ture de la maladie et l'intensité du pouvoir hémolysant, il était surtout faible dans les cirrhoses.

Beau, 21.

Cirrhose atrophique. VI = hémolyse moyenne.

2^e examen 15 jours plus tard. VI = 0.

Blache, 9.

Asystolie, insuff. tricuspideenne.

Liquide hémorragique. VI = hémolyse moyenne.

Blache, 12.

Cirrhose, ictère chronique. Li-

quide fortem. teinté de bile. Pas d'H. au-dessous de X gouttes.

Blache, 23.

Cancer du petit bassin. III = hémolyse faible.

V = laquage.

Ambroise Paré.

Cancer péritonéal secondaire. IV = hémolyse faible.

VIII = laquage.

Liquide céphalo-rachidien. — Ce liquide est on le sait hypertonique par rapport au sérum sanguin. M. WIDAL et ses élèves ont signalé l'élévation du Δ dans les méningites et particulièrement dans la méningite tuberculeuse. M. BARD (de Genève) a proposé comme moyen indirect de mensuration du Δ de rechercher si le liquide était devenu hémolysant par action osmo-nocive pour les globules du malade lui-même. Cette méthode lui aurait fourni des résultats intéressants et pratiques.

Dans deux cas de méningite tuberculeuse nous avons essayé l'action du liquide céphalo-rachidien sur les globules humains (d'un individu sain) celui-ci ne détruisait pas les globules ; son hypotonicité si elle existait était donc peu marquée. Nous ferons simplement remarquer d'ail-

leurs que celle-ci doit être forte pour amener la globulolyse par défaut d'isotonie, le liquide céphalo-rachidien étant normalement hypertonique ($0,70-0,72^{\circ}$) par rapport au sérum et les globules ne commençant à se détruire que dans des solutions salées titrées à $0,43-0,48$ pour 100 (le sérum correspond à $0,95$ pour 100).

A l'état normal le liquide céphalo-rachidien ne nous a pas paru avoir d'action sur les globules du lapin ce qui semble indiquer qu'il est dépourvu d'alexine.

ACTION ANTI-HÉMOLYSANTE DU SÉRUM HUMAIN

Au cours des recherches que nous venons de rapporter sur l'alexine et ses variations, nous avons été plusieurs fois surpris de voir que l'addition d'un sérum chauffé au même sérum frais semblait diminuer l'action de celui-ci au lieu de l'augmenter, comme on aurait pu le croire.

Étudiant de plus près ces faits paradoxaux, nous avons été amenés à conclure qu'il existe dans le sérum humain, à côté de l'alexine et indépendamment de celle-ci, une ou plusieurs substances susceptibles de s'opposer dans une certaine mesure à son action, une substance anti-hémolysante, une anti-alexine.

Ce fait, qui semble au premier abord paradoxal, n'avait été encore signalé par personne (du moins nous le pensions), et cependant à l'occasion de l'exposé de nos recherches à la Société de Biologie MM. L. CAMUS et GLEY, se rappelant d'anciennes expériences, rapportèrent les constatations qu'ils avaient pu faire dans quelques cas de l'existence d'une substance anti-hémolysante dans le sérum d'anguille chauffé.

Depuis nous avons eu connaissance du travail de NEISSER et DOERING, que nous avons déjà cité (juin 1901), et d'un travail de Paul Theodor MULLER sur la même question. Ces publications indépendantes dues à des observa-

teurs travaillant isolément montrent bien la réalité des faits que nous avons avancés.

Avant d'exposer nos propres recherches, nous croyons utile de résumer rapidement les données expérimentales sur la production des anti-hémolysines.

Données actuelles sur les substances anti-hémolysantes.

— Prenons un sérum hémolysant et injectons-le, sous la peau, à l'animal dont les globules seraient attaqués par ce sérum. Injecté à doses faibles, il ne produit pas de désordres graves ; mais après 2 ou 3 injections répétées à 15 jours d'intervalle, le sérum de l'animal ainsi traité acquiert une propriété anti-hémolysante, anti-toxique. *In vitro*, il est susceptible de s'opposer à la destruction des globules par le sérum hémolysant. Le premier exemple de production d'anti-hémolysine fut fourni par MM. CAMUS et GLEY, en injectant du sérum d'anguille au lapin.

Cette action anti-hémolysante qu'on peut produire à volonté avec des animaux ainsi préparés n'est jamais très prononcée et pour obtenir une protection suffisante, il faut mettre en jeu dans les mélanges une dose de sérum anti-hémolysant très notablement supérieure à celle du sérum hémolysant (BORDET).

Le chauffage préalable à 55° augmente beaucoup l'activité du sérum anti-hémolysant en faisant disparaître son alexine. Ce sérum agit en neutralisant à la fois la sensibilisatrice et l'alexine du sérum hémolysant, surtout cette dernière. Un tel sérum anti-hémolysant agit avec une spécificité assez marquée, mais qui n'est pas absolue ; ainsi un sérum anti-hémolysant de lapin qui neutralise le sérum de cobaye est sans action sur les alexines du rat, du

chien, de l'oie, etc..., par contre, il neutralise aussi l'alexine du pigeon.

Citons en terminant un exemple de démonstration d'anti-hémolysine. Un cobaye (préalablement traité par des injections de sang de lapin) a un sérum hémolysant pour les globules de lapin. injectons ce sérum de cobaye à un lapin, celui-ci réagit par la production d'une anti-hémolysine. Si nous faisons un mélange du sérum de ce lapin (anti-hémolysant) et du sérum de cobaye (hémolysant), les globules de lapin ne seront pas détruits dans ce mélange alors qu'ils le sont dans le sérum de cobaye seul (hémolysant). La sensibilatrice et l'alexine du sérum de cobaye ont été neutralisées par l'anti-hémolysine du sérum de lapin. Ce fait de la production d'une substance anti-hémolysante n'est qu'une application de la loi de production d'une anti-toxine suivant le mode habituel.

DÉMONSTRATION D'UNE SUBSTANCE ANTI-HEMOLYSANTE DANS LE SÉRUM HUMAIN

Prenons un sérum humain quelconque : pour mettre en évidence l'existence de la substance anti-hémolysante, il peut suffire d'ajouter extemporanément à ce sérum frais une quantité supérieure du même sérum chauffé (privé de son alexine). La réaction est beaucoup plus nette si on laisse au contact pendant plusieurs heures sérum chauffé et sérum frais avant d'ajouter au mélange les globules de lapin qui vont simplement juger de la quantité d'alexine libre.

Voici comment nous avons opéré : après avoir déterminé pour un sérum frais la quantité d'alexine qu'il contient, nous mélangeons la dose (VI gouttes, par exemple) reconnue utile avec une quantité supérieure du même sérum chauffé préalablement à 58° et nous laissons ce mélange à la température du laboratoire pendant 4 à 5 heures (le séjour à l'étuve ne nous a pas paru rendre le phénomène plus apparent) ; au bout de ce temps nous diluons le mélange dans 5 centimètres cubes d'eau salée, nous ajoutons des globules de lapin et nous portons à l'étuve. La suite des opérations, centrifugation, etc., restant la même que d'habitude.

En même temps, et comme témoin indispensable, nous faisons un autre mélange de sérum frais et d'eau salée à 9,1 pour 1000 dans les mêmes proportions, l'eau salée remplaçant ici le sérum chauffé — les deux tubes (sérum + sérum chauffé ; sérum + eau salée) restant exposés pendant le même temps à la même température, à la même lumière, etc... C'est la comparaison entre l'hémolyse dans ces deux tubes après séjour à l'étuve et centrifugation qui nous montre l'action anti-hémolysante très nette du sérum chauffé. Tandis que dans le témoin le sérum a conservé toute son action hémolysante, dans le tube où le sérum chauffé a été mélangé au sérum frais l'hémolyse est beaucoup moins forte ou quelquefois nulle. Le témoin montre qu'il ne s'agit pas ici d'une action due à un relèvement d'isotonie ou à un vieillissement prématuré de l'alexine, mais bien d'une action anti-hémolysante vraie. On pourrait se demander si cette anti-hémolysine n'est pas l'alexine elle-même transformée par le chauffage :

le fait qu'un sérum contenant beaucoup d'alexine peut contenir très peu d'anti-hémolysine fait tomber cette hypothèse.

On trouvera plus loin un tableau où nous avons résumé les recherches que nous avons faites à ce sujet et qui ont porté sur une vingtaine de sujets. Nous ne donnons que les principales.

Comme pour l'alexine et beaucoup plus que pour celle-ci cette action anti-hémolysante est essentiellement variable suivant les individus. La substance anti-hémolysante semble exister dans tous les sérums et nous avons toujours réussi à en déceler la présence, mais tandis que chez certains individus la quantité en est grande, chez d'autres elle semble très minime. MM. L. CAMUS et GLEY avaient constaté déjà jadis dans leurs recherches restées inédites jusqu'à la publication des nôtres cette variabilité, et c'est même la raison qui les avait empêchés de publier ces résultats, il y a quelques années, alors qu'on croyait à la régularité de ces phénomènes susceptibles, pensait-on, d'être régis par des lois étroites.

Nous ne pouvons pas donner une explication précise de ces faits. D'après les recherches auxquelles nous nous sommes livrés nous pouvons seulement conclure qu'il n'y a ni parallélisme étroit, ni antagonisme entre la quantité d'alexine et la quantité d'anti-alexine contenue dans un même sérum ; en d'autres termes, un sérum peut exercer sur des globules de lapin une action hémolysante très forte et contenir cependant une quantité considérable de substance anti-hémolysante.

De même, il n'y a pas de relation apparente entre

cette propriété et telle ou telle maladie, entre la quantité plus ou moins grande d'anti-hémolysine et l'état du sang au point de vue du nombre des globules rouges ou blancs.

Comme on le voit de plus en plus, comme l'admettent Ehrlich et Morgenroth toutes ces « substances » existent en quelque sorte à l'état latent dans l'organisme et lorsque nous constatons leur existence c'est simplement qu'elles ont prodigieusement augmenté et sont ainsi devenues perceptibles à nos moyens d'investigation toujours relativement grossiers : sensibilisatrices, anti-alexines, etc., ne naissent pas, elles se montrent.

Peut-être cette anti-hémolysine qui nous a semblé constante dans le sérum humain est-elle la vraie cause qui empêche l'alexine d'agir sur les globules eux-mêmes et les protège contre l'action de leur propre sérum (1). Ce sont là pures hypothèses qui n'ont cependant rien d'in vraisemblable, et il est intéressant de rapprocher de ces faits ceux qui ont été bien étudiés par Hédon, qui a montré le rôle protecteur qu'un sérum exerce vis-à-vis des globules : ainsi une substance globulicide comme la solanine est beaucoup moins toxique pour des globules baignés dans un sérum que pour des globules en suspension dans de l'eau salée.

Il est vraisemblable d'ailleurs qu'il ne faille pas chercher l'origine d'une anti-hémolysine dans l'état actuel du malade, mais dans son passé. Que nous apprend

(1) M. Besredka, dans un mémoire paru depuis la publication de nos recherches, a étudié dans le sérum humain une antisensibilisatrice dont nous parlerons plus loin.

l'expérimentation sur ces questions ? Qu'en injectant à un animal des doses faibles de sérum hémolytique provenant d'un autre animal, on vaccine celui-ci et cette vaccination est le fait de la production dans le sérum du vacciné de substance anti-hémolysante. Il n'est pas alors déraisonnable de penser que, dans certains cas (épanchements par exemple), par la résorption lente et continue pendant longtemps de doses faibles d'alexine l'organisme n'arrive à produire des anti-alexines, des anti-hémolysines en grande quantité.

DÉMONSTRATION D'UNE ANTI-HÉMOLYSINE DANS LE SÉRUM HUMAIN

Toutes ces expériences ont été faites de la manière suivante :

Deux tubes. — Dans l'un quantité déterminée de sérum frais additionnée d'une quantité déterminée de sérum chauffé.

Dans l'autre même quantité de sérum frais additionnée de même quantité d'eau salée. — Tube témoin.

Tantôt les deux échantillons provenaient du même individu, tantôt ils provenaient de deux individus différents, et quelquefois on a fait une série de tubes contenant tous même quantité de sérum frais (alexine) additionnée de même quantité de plusieurs sérums chauffés (anti-hémolysants).

De semblables séries permettent une comparaison rigoureuse entre l'action anti-hémolysante de plusieurs sérums. La durée du contact a été de 3 à 5 heures.

EXPÉRIENCE I. — *Sérum de tuberculeux âgé de 31 ans (Barth, 1).*

Tube témoin. — VIII gouttes de sérum + VIII gouttes d'eau salée = laquage complet.

Anti-hémol. — VIII gouttes de sérum + VIII gouttes du même chauffé = hémolyse faible.

VIII gouttes de sérum + VIII gouttes sérum brightique = hémolyse moyenne.

Diminution très nette du pouvoir hémolysant. Neutralisation partielle de l'alexine.

EXPÉRIENCE II. — *Sérum d'un brightique (Barth, 19).*

Tube témoin. — IV gouttes de sérum + VIII gouttes d'eau salée = hémolyse forte.

Anti-hémol. — IV gouttes de sérum + VIII gouttes du même chauffé = 0.

IV gouttes de sérum + VIII gouttes sérum d'une hystérique = 0.

Disparition complète du pouvoir hémolysant. Neutralisation totale de l'alexine du sérum frais.

EXPÉRIENCE III. — *Sérum d'une femme ictérique. Maladie de Hanot.*

Tube témoin. — III gouttes de sérum + VIII gouttes eau salée = hémolyse franche.

Anti-hémol. — III gouttes de sérum + VIII gouttes du même chauffé = 0.

Disparition du pouvoir hémolysant. Neutralisation complète de l'alexine.

EXPÉRIENCE IV. — *Sérum d'une femme de 70 ans atteinte de néphrite chronique.*

Tube témoin. — III gouttes sérum + X gouttes eau salée = laquage.

Anti-hémol. — III gouttes de sérum + X gouttes du même chauffé = presque laqué.

III gouttes de sérum + X gouttes de sérum chauffé d'une asystolique = hémolyse très forte.

III gouttes de sérum + X gouttes de sérum chauffé d'une hystérique = 0.

Ici la différence d'intensité de l'action anti-hémoly-sante de plusieurs sérums est très nette. La neutralisation de l'alexine totale avec l'un est faible ou presque nulle avec les deux autres. Or la quantité d'alexine de ces sérums (asystolique et hystérique) non chauffés était à peu près la même. Il n'y a donc ni parallélisme ni antagonisme entre la quantité d'alexine et la quantité d'anti-hémolysine.

EXPÉRIENCE V. — *Sérum d'une femme de 66 ans. Emphysème et bronchite chronique.*

Tube témoin. — V gouttes de sérum + VIII gouttes eau salée = laquage.

Anti-hémol. — V gouttes de sérum + VIII gouttes du même chauffé = hémolyse moyenne.

Diminution du pouvoir hémolysant. Neutralisation partielle de l'alexine.

EXPÉRIENCE VI. — *Sérum d'un tuberculeux de 27 ans.*

VI gouttes de sérum + IX gouttes eau salée (tube témoin)
hémolyse forte.

VI gouttes de sérum + IX gouttes d'une chlorotique = 0.

Neutralisation complète de l'alexine.

Pour nous mettre à l'abri de toute objection, nous avons fait l'expérience en employant des globules de lapin sensibilisés au préalable par du sérum de cobaye. Elle a été parfaitement démonstrative.

EXPÉRIENCE VII. — *Sérum de néphrite chronique.*

Tube témoin. — I goutte de sérum + VIII gouttes eau salée. On ajoute des globules sensibilisés à ces IX gouttes de mélange, ils sont complètement détruits en 5 minutes à l'étuve.

Anti-hémol. — I goutte de sérum + VIII gouttes de sérum chauffé d'une hystérique : aucune destruction après l'étuve.

Tube témoin. — III gouttes de sérum + VIII gouttes eau salée = destruction en 5 minutes à l'étuve.

Anti-hémal. — III gouttes de sérum + VIII gouttes de sérum chauffé = pas de destruction complète après une demi-heure d'étuve.

Action anti-hémolysante très nette. Neutralisation totale ou partielle de l'alexine selon la dose de sérum employé.

En terminant, nous tenons à signaler quelques causes d'erreur qui pourraient fausser les résultats obtenus si on n'opérait pas toujours avec des tubes témoins, rigoureusement identiques aux tubes d'expérience. On sait que l'alexine disparaît spontanément et assez vite d'un sérum, la chose est très connue et nous l'avons bien des fois

vérifiée pour le sérum humain. Mais nous voudrions insister sur ce fait que la disparition est beaucoup plus rapide quand le sérum sous petit volume (quelques gouttes p. ex.) est conservé au contact de l'air et sur une grande surface : on peut ainsi en quelques heures voir des différences considérables entre deux échantillons d'un même sérum, l'un placé dans ces conditions, l'autre conservé sous un grand volume (plusieurs centimètres cubes).

Le rôle joué par la température est important et le séjour à l'étuve hâte considérablement la disparition de l'alexine dans le sérum.

Si nous insistons sur ces points de détail c'est qu'ils peuvent avoir une grande importance quand on essaie d'appliquer les données que nous avons établies jusqu'à présent sur l'hémolyse des globules de lapin et la substance anti-hémolysante à la démonstration des sensibilisatrices dans le sérum humain.

C'est seulement en tenant un compte rigoureux de tous ces facteurs qu'on pourra éviter de graves erreurs.

APPLICATION DES DONNÉES PRÉCÉDENTES SUR L'HÉMOLYSE ET LA SUBSTANCE ANTI-HÉMOLYSANTE A LA RECHERCHE DES SENSIBILISATRICES DANS LE SÉRUM

Tout ce que nous avons dit à propos du rôle de l'alexine vis-à-vis des microbes suppose dans le sérum la présence de sensibilisatrices propres à fixer l'alexine sur des agents microbiens déterminés.

De telles substances démontrées, comme nous l'avons vu, dans le sérum des animaux vaccinés existent-elles chez l'homme? C'est M. BORDET qui a le premier révélé la présence d'une sensibilisatrice chez l'homme, sensibilisatrice vis-à-vis du bacille d'EBERTH et existant dans le sérum des typhiques.

MM. WIDAL et LE SOURD ont étudié cette substance dans le sérum de nombreux typhiques, son époque d'apparition, etc... Les mêmes auteurs ont constaté l'existence d'une substance analogue vis-à-vis du bacille de KOCH dans le sérum des tuberculeux et nous sommes arrivés en même temps au même résultat en nous servant de tuberculine.

Jusqu'à présent nous ne connaissons pas d'autres sensibilisatrices démontrées dans le sérum humain, mais il est vraisemblable qu'on en pourra déceler d'autres et que leur nombre peut être considérable, MM. BORDET et GENGOU en ayant étudié chez l'animal vacciné vis-à-vis du bacille de la peste, du protéus, de la bactérie charbonneuse, etc...

Toutes ces expériences ont été faites en utilisant la technique indiquée par BORDET à laquelle MM. WIDAL et LE SOURD ont à juste titre donné le nom de réaction de fixation de BORDET.

En quoi consiste cette réaction de fixation?

Elle est basée sur la théorie de l'unité de l'alexine et sur ce fait qui en découle que l'alexine d'un sérum peut indifféremment agir sur un globule ou un microbe suivant ses affinités et surtout suivant la sensibilisatrice qui lui est adjointe.

Étant donné un sérum, s'il contient une sensibilisatrice

vis-à-vis de tel microbe (le bacille d'EBERTH, par exemple), le contact prolongé avec ce microbe dépouillera le sérum de son alexine qui se fixera sur le microbe. Ceci est le premier temps de la réaction.

Le second temps, de contrôle, met en évidence la disparition de l'alexine en essayant l'action de ce même sérum sur des globules que frais il était capable de dissoudre.

Telle est la réaction de fixation effectuée suivant ce qu'on peut appeler le mode simple. Son principe restant le même, elle peut être plus ou moins compliquée par application des données que nous avons étudiées déjà.

Modifications du 1^{er} temps. — Au lieu d'employer le sérum frais seul, on l'additionne d'une quantité plus forte de sérum chauffé, c'est-à-dire qu'on augmente la quantité de sensibilisatrice, la quantité d'alexine restant la même. Cette modification a pour but de faire un mélange contenant un excès de sensibilisatrice, ce qui rendra la réaction plus complète.

Remarque. — Cette addition de sérum chauffé, excellente en soi, peut être une cause d'erreur énorme en raison de l'existence dans le sérum d'une substance anti-hémolytante dont la quantité peut être fort variable, comme nous l'avons prouvé ; et qui peut neutraliser l'alexine en dehors de toute réaction de fixation ; aussi est-il capital de toujours faire un tube témoin où le mélange sérum frais et sérum chauffé montrera la quantité de substance anti-hémolytante.

Le sérum frais servant simplement d'alexine, on peut le remplacer par le sérum d'un autre individu à condition qu'il soit normal ; on peut même remplacer le sérum

alexique humain par du sérum d'animal, le sérum chauffé humain servant toujours de sensibilisatrice.

Quels sont les globules employés dans le *second temps* pour révéler la présence ou l'absence d'alexine libre ?

Nous avons vu que l'alexine humaine est toujours globulicide pour le lapin, on peut donc se servir de globules de lapin en diluant dans de l'eau salée à 7 pour 1000.

Pour plus de sûreté, on peut employer des globules sensibilisés au préalable : par exemple des globules de lapin traités par du sérum actif de cobaye.

Cet aride exposé terminé voici comme exemple une réaction de fixation pratiquée suivant le mode complexe avec du bacille d'EBERTH.

1^{er} temps. — Mélange de XVIII gouttes de sérum chauffé à 55° de typhique (sensibilisatrice) et de III gouttes de sérum frais de cobaye neuf (alexine).

On ajoute une émulsion de bacilles d'EBERTH et on laisse au contact pendant cinq heures.

2^e temps. — Addition à ce mélange de globules de lapin (sensibilisés vis-à-vis de sérum de cobaye).

Résultat. — L'alexine a disparu : les globules sont agglutinés, ils se ramassent en une pellicule ; aucune diffusion d'hémoglobine ne se produit même à l'étuve dans les heures qui suivent. La réaction a été *positive*.

Même opération en remplaçant le sérum de typhique par un sérum normal : réaction *négative* : les globules sont encore agglutinés, mais bientôt une zone rouge apparaît autour d'eux, ils se dissolvent progressivement et disparaissent, le sérum devenant rouge : l'alexine non fixée était restée libre.

Comme nous l'avons dit il faut en même temps faire un témoin sans bacilles, exposé pendant le même temps à la même température pour être certain de ne pas commettre d'erreur et pour ne pas considérer comme une réaction positive un résultat qui serait dû à la substance anti-hémolysante du sérum.

Sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux. — Personnellement, nous n'avons recherché de sensibilisatrice que dans le sérum des tuberculeux. Pour simplifier la technique, nous nous sommes toujours servi du sérum humain comme alexine et nous avons eu l'idée de nous adresser aux produits microbiens plutôt qu'aux bacilles eux-mêmes comme agents de fixation.

La propriété de fixer l'alexine n'est pas une propriété vitale comme l'ont montré depuis MM. WIDAL et LE SOURD qui ont pu remplacer les bacilles vivants par des bacilles morts, il est possible que la « fixation » de l'alexine soit un phénomène chimique (EHRlich et MORGENROTH), dès lors il n'est pas très surprenant que les produits microbiens puissent être doués de la même propriété.

La grosse difficulté dans l'emploi de la tuberculine était que celle-ci est un produit complexe contenant beaucoup de glycérine, agent hémolysant au premier chef et dès lors susceptible de causer des erreurs capitales.

Après de nombreux échecs dus à la glycérine, nous avons employé de la tuberculine purifiée obtenue par précipitation par l'alcool. On sait qu'en faisant tomber goutte à goutte de la tuberculine brute dans de l'alcool absolu

on obtient un précipité blanc jaunâtre qu'on fait dessécher par évaporation de l'alcool et qui est soluble dans l'eau.

En dissolvant dans l'eau salée ce précipité lavé plusieurs fois à l'alcool, nous avons obtenu un produit qui était complètement dépourvu d'action hémolysante et dès lors apte à la recherche que nous voulions faire.

Nous ne rapporterons pas ici toutes les expériences que nous avons faites sur le sérum humain avec la tuberculine et qui ont porté sur 41 cas : cette longue énumération aurait un gros intérêt si nous pensions que ce procédé encore complexe quoique simplifié puisse servir de moyen pratique comme diagnostic de la tuberculose. Les résultats que nous avons enregistrés quels qu'ils fussent ne nous permettent pas de le penser. Si dans la plupart des cas de tuberculose pulmonaire nette nous avons pu mettre en évidence une sensibilisatrice vis-à-vis de la tuberculine, il en est d'autres où nous n'avons pu y parvenir, et dans beaucoup de cas chez des sujets absolument sains d'apparence, nous avons obtenu une réaction de fixation positive. Sans doute on pourrait rappeler à ce propos le grand nombre des tuberculoses cachées, inconnues, encore en voie d'évolution ou éteintes et faire remarquer qu'il ne doit pas y avoir nécessairement de relation entre la présence de sensibilisatrice dans le sérum et celle d'une tuberculose active. Nous ne savons pas actuellement pendant combien de temps une sensibilisatrice persiste dans un organisme, après guérison de la maladie. Mais en pratique clinique, ces considérations théoriques ne sont pas de mises et un procédé n'a de valeur que s'il est sus-

ceptible d'apporter une aide efficace au praticien et, pour employer une expression vulgaire, il n'est bon que si on peut compter sur lui. Avec la tuberculine, la réaction de fixation n'a pas de valeur absolue comme procédé de diagnostic.

Ces réserves faites, voici le résumé de plusieurs expériences positives et de plusieurs expériences négatives qui conservent la valeur qu'ont les faits, indépendamment de toute interprétation.

Nous avons rapporté ici des faits où la réaction a été franchement positive ou franchement négative comme plus démonstratifs : il n'en est pas toujours ainsi ; dans beaucoup de cas le résultat n'est pas aussi net et au lieu d'observer une absence complète d'hémolyse on n'obtient qu'une diminution qu'on apprécie par comparaison avec le tube témoin qui est de rigueur.

En tenant compte de ces résultats interprétés avec le plus de rigueur possible nous avons obtenu les chiffres suivants :

Sérums examinés.	47		
Sérums tuberculeux.	19	Non tuberculeux.	22
Réaction positive.	16	Réaction positive.	11
Réaction négative. :	3	Réaction négative	11
Soit 84 pour 100.		Soit 50 pour 100.	

La quantité de tuberculine purifiée employée correspondait à environ IV gouttes de tuberculine brute.

1^o RECHERCHES FAITES AVEC DES GLOBULES SENSIBILISÉES

EXPÉRIENCE I. — Homme, 30 ans, tuberculeux, ramollissement. Tenon (Barth, 5).

Mélange de IV gouttes sérum frais + IV gouttes sérum chauffé + tuberculine + VII gouttes eau salée à 7 pour 1000 (1).

Placé à l'étuve pendant 5 heures.

Au bout de ce temps on ajoutè des globules de lapin sensibilisés.

Aucune hémolyse, même après 3 heures d'étuve.

EXPÉRIENCE II. — Homme, 32 ans, tuberculeux, ramollissement. Tenon (Barth, 13).

Mélange de V gouttes sérum frais + IV gouttes sérum chauffé + tuberculine + VI gouttes eau salée.

Placé à l'étuve pendant 5 heures.

Au bout de ce temps, globules sensibilisés.

Après 3 heures d'étuve, globules intacts.

EXPÉRIENCE III. — Femme, 21 ans, rhumatisme articulaire aigu. Salpêtrière (Louis, 8).

Mélange de VI gouttes sérum frais + IV gouttes sérum chauffé + tuberculine, etc.

Hémolyse complète des globules.

EXPÉRIENCE IV. — Homme, 29 ans, tuberculeux, ramollissement (Barth, 1).

Mélange de VI gouttes sérum frais + IV gouttes sérum chauffé + tuberculine, etc.

Hémolyse complète des globules. Réaction négative dans un cas de tuberculose.

(1) L'eau salée a été ajoutée simplement pour éviter l'évaporation et la dessiccation de cette quantité de sérum.

2° RECHERCHES FAITES AVEC DES GLOBULES SIMPLES

EXPÉRIENCE I. — Homme, tuberculeux. Tenon (salle Barth, 11).

Mélange de V gouttes sérum frais + XII gouttes sérum chauffé + tuberculine.

Laissé en contact pendant 5 heures.

Puis on ajoute 5 centimètres cubes d'eau salée à 7 pour 1000 et des globules de lapin ; aucune hémolyse après deux heures d'étuve.

Hémolyse nette dans un tube témoin sans tuberculine.

EXPÉRIENCE II. — Homme, 46 ans, néphrite chronique (Barth, 17 bis).

Même technique. Hémolyse égale dans le témoin et dans le tube où le sérum a été au contact de tuberculine.

CHAPITRE III

ACTION DU SÉRUM ET DE QUELQUES LIQUIDES PATHOLOGIQUES SUR LES GLOBULES ROUGES DE L'HOMME

Le sérum d'un individu peut-il être doué d'action quelconque sur les globules d'un autre individu ou sur ses propres globules? Sérum et plasma étant deux liquides fort différents la seconde partie de cette question n'a rien d'absurde a priori,

Suivant la méthode que nous avons adoptée, voyons d'abord quelles données nous fournit l'expérimentation sur l'action exercée par un sérum sur les globules d'animaux de même espèce.

Une loi domine toutes les recherches faites sur l'hémolyse par les sérums d'animaux : un sérum neuf est sans action sur les globules d'autres individus de même espèce : il ne les agglutine pas, il ne les détruit pas.

Expérimentalement peut-on obtenir un sérum actif dans la même espèce? EHRLICH et MORGENROTH ont essayé d'obtenir un tel sérum en injectant à plusieurs reprises des doses fortes de sang de chèvre à une autre chèvre. Comme on sait que dans une même espèce de sang in-

jecté dans le péritoine passe souvent en nature dans une pour la plus grande partie dans le vaisseaux (HAYEM), ils avaient pris la précaution d'altérer au préalable le sang injecté en le traitant par de l'eau distillée de façon à obtenir une résorption par l'intermédiaire des leucocytes, Malgré cet artifice ils n'ont obtenu qu'un sérum iso-lysinant doué de peu d'activité. D'autres recherches portant sur des animaux d'autres espèces ont échoué.

Nous avons pu injecter à un cobaye en plusieurs fois 15 centimètres de son propre sang (soit près de moitié de la masse totale), sans modifier de manière appréciable les propriétés de son sérum vis-à-vis de ses globules ou vis-à-vis des globules d'un autre individu de la même espèce.

Chez l'animal donc, les propriétés iso-lysifiantes du sérum manquent naturellement et ne sont obtenues par l'expérimentation que d'une façon exceptionnelle.

Chez l'homme nous avons pu observer contrairement à ces faits expérimentaux une action très nette exercée par un sérum sur les globules d'un autre individu, quand on opère avec du sérum provenant de malades.

On peut voir une action hémolysante fort rare d'après nos recherches, une action agglutinante relativement fréquente.

Nous étudierons tout d'abord cette action agglutinante. Pour permettre la compréhension exacte des faits que nous allons exposer il nous faut auparavant en quelques mots rappeler ce qu'est une agglutinine et particulièrement une agglutinine pour les globules.

Nous avons rapproché de ces recherches sur l'aggluti-

nation effectuées avec les globules humains et comme susceptibles de les éclairer en partie celles beaucoup moins nombreuses que nous avons faites avec les globules du lapin.

1^{re} partie. — Propriétés agglutinantes du sérum humain pour les globules rouges de l'homme et du lapin.

Résumé des données sur les agglutinines. — Le terme de phénomène de l'agglutination désigne habituellement ce fait que sous l'influence d'un sérum spécifique des microbes en suspension homogènes dans un liquide tel que le bouillon ou la solution de NaCl à 7 pour 1 000 se réunissent en flocons qui bientôt se déposent au fond du vase.

Ce phénomène a été l'objet depuis sa découverte de recherches innombrables qui ont cherché à en préciser les conditions ou à en tirer des applications.

Laissant complètement de côté ce qui a trait aux microbes, nous ne nous occuperons que de l'agglutination des globules rouges.

Les globules rouges, comme les microbes, peuvent être rassemblés en amas par des substances agglutinantes, des agglutinines, naturelles ou acquises existant dans le sérum.

1^o Des agglutinines naturelles existent dans le sérum des animaux et sont capables d'agir sur les globules d'une autre espèce. Le sérum de poule par exemple agglutine les globules de rat. Ici pas de règle, un sérum agglutine une variété de globules, est sans action sur une autre variété ; ce sont des faits empiriques ;

2° Des agglutinines spécifiques apparaissent dans le sérum des animaux auxquels on a injecté des globules rouges d'une espèce déterminée, et sont actives vis-à-vis des globules de cette espèce, elles sont ordinairement douées d'un pouvoir plus grand que les agglutinines naturelles. Un cobaye, par exemple, injecté avec du sang de lapin a un sérum très agglutinant pour les globules de lapin (et en même temps hémolysant).

BUCHNER, BORDET ont les premiers signalé les propriétés agglutinantes naturelles des sérums et prouvé que les agglutinines sont nettement distinctes de l'alexine et peuvent artificiellement en être séparées par le chauffage à 55° qui détruit l'alexine et respecte les agglutinines.

BORDET dans ses remarquables recherches sur les propriétés du sérum des animaux injectés avec le sang d'une autre espèce a montré que ce sérum est à la fois agglutinant et hémolysant, Si on chauffe un sérum spécifique, il cesse de détruire les globules, continue à les agglomérer puissamment, se comporte donc comme un sérum neuf, doué de propriétés naturelles.

La différence entre agglutinines (normales ou acquises) et l'alexine est encore mise en évidence par ces deux faits : certains animaux ont un sérum qui est agglutinant et non hémolysant pour une variété de globules donnée ; on peut obtenir expérimentalement un sérum agglutinant et non hémolysant ; NOLEFF, en effet, en injectant des stromas seuls a obtenu un sérum doué de la propriété agglutinante seule. L'injection du contenu globulaire par contre produit l'apparition du pouvoir globulicide.

L'agglutination résultant de l'action réciproque de deux facteurs : la substance agglutinante, la substance agglutinée, il suffit de changer l'un pour faire disparaître le phénomène ; que nous changions le sérum ou que nous changions les globules, le résultat sera le même ; un sérum très agglutinant pour les globules d'une espèce pourra être sans action sur les globules d'une autre espèce, de même des globules sensibles à ce sérum pourraient ne pas être influencés par un autre sérum.

Dans la même espèce, le sérum d'un individu n'est pas agglutinant pour les globules d'autres individus. Artificiellement (EHRlich et MORGENROTH) on obtient très difficilement des iso-agglutinines, de même que des iso-lysines.

Dans la question de l'agglutination donc, comme dans celle de l'hémolyse se rencontrent les mêmes analogies étroites entre les réactions de l'organisme vis-à-vis des microbes et des globules.

Les sérums sont *doués* de propriétés naturelles vis-à-vis de certains microbes ou de certains globules : le sérum humain par exemple agglutine énergiquement la bactérie charbonneuse et les globules du lapin.

Ils peuvent *acquérir* des propriétés nouvelles, énergiques vis-à-vis des microbes ou des globules qui sont injectés : on peut par exemple chez le même animal créer des agglutinines spécifiques vis-à-vis du bacille du choléra et vis-à-vis des globules de cobaye. Mais tandis que la destruction du microbe ou du globule se fait par l'intermédiaire d'une substance unique, l'alexine, aidée dans son rôle par des substances distinctes, les sensibilisatrices,

l'agglutination du microbe, du globule est due à l'action de substances qui semblent complètement distinctes, des agglutinines *multiples*.

La propriété agglutinante ne peut donc pas être identifiée à la propriété bactéricide ; elle en diffère encore par ce fait que la production d'agglutinine, n'est pas une réaction d'immunité (WIDAL, ACHARD et BENSAUDE) et ne semble pas une réaction de défense, le rôle de l'organisme paraissant en quelque sorte passif.

Recherches personnelles sur le sérum humain. — Le sérum humain normal contient des agglutinines naturelles capables d'exercer leur action sur des microbes (bactérie charbonneuse par exemple) sur des globules provenant de divers animaux.

A l'état pathologique, il peut acquérir des propriétés agglutinantes nouvelles vis-à-vis d'agents microbiens variés. Laissant complètement de côté ce qui a trait aux microbes nous ne nous occuperons que des globules rouges.

1° *Agglutination des globules de lapin.* — Le sérum humain normal agglutine énergiquement les globules lavés du lapin. Cette propriété absolument normale est plus ou moins marquée suivant les individus.

Lorsqu'on fait réagir sérum chauffé et globules par parties égales, l'agglutination est presque instantanée et très forte : elle aboutit à la formation d'une pellicule, qui se rassemble au fond du verre de montre ou du tube à essai dans lequel on fait la réaction.

Si, au lieu d'employer du sérum pur on fait agir sur les globules du sérum dilué dans de l'eau salée physiologique l'agglutination diminue d'intensité progressivement

à mesure que la dilution devient plus étendue pour cesser, passée une certaine limite. Celle-ci est toujours relativement peu étendue et on n'observe pas ici de ces agglutinations au 1/100 ou 1/500 et beaucoup plus comme on peut en voir pour le bacille d'EBERTH, par exemple. Ordinairement, lorsque le sérum est dilué au 1/15, au 1/20 l'agglutination cesse de se produire, c'est d'ailleurs une loi, que ce faible degré du pouvoir agglutinant, vis-à-vis des globules, qui tient probablement à leur volume considérable par rapport aux microbes.

L'agglutination minima n'est plus caractérisée par la formation d'une pellicule, mais par la production de petits grains dus aux globules agglomérés en amas indépendants ; dans le verre de montre l'aspect rappelle assez bien alors celui de la brique finement pulvérisée.

Entre ces deux extrêmes, pellicule, précipité granuleux, existent tous les intermédiaires.

Les recherches que nous avons faites sur les relations pouvant exister entre l'intensité plus ou moins grande de l'agglutination des globules de lapin et telle ou telle affection portent sur un trop petit nombre de cas pour que nous puissions en rien conclure ; nous préférons revenir plus loin sur ces quelques expériences après avoir exposé les résultats des recherches que nous avons faites sur l'agglutination des globules humains.

2° *Agglutination des globules humains.* — Au cours des recherches que nous avons entreprises sur les propriétés hémolysantes du sérum humain nous avons été très surpris de constater un jour que des globules humains normaux que nous avons mis au contact de sérum

humain étaient immédiatement et fortement agglutinés par ce sérum. —

Les faits expérimentaux que nous connaissions à cette époque (janvier 1901) sur la question des agglutinations de globules parlant absolument contre cette constatation et ayant tous pour base cette loi que l'agglutination ne s'exerçait jamais entre animaux de la même espèce ; nous crûmes à une erreur de technique. L'expérience recommencée avec toutes les précautions désirables donna le même résultat. Essayant alors différents sérums sur des globules humains, nous avons constaté que cette propriété n'était pas exceptionnelle et que beaucoup de sérums d'individus malades étaient capables d'agglutiner des globules d'un autre individu.

Depuis nous avons eu connaissance de plusieurs publications faites en 1900 sur ce sujet.

LANDSTEINER avait signalé cette propriété dans les maladies graves ; DONATH dans la chlorose ; LO MONACO et PANICHI chez des paludéens et enfin au commencement de 1901, ASCOLI publia une note sur les isolysines et les iso-agglutinines du sérum humain.

Dans ce travail, il déclare que le sérum d'individu normal est capable d'agglutiner les globules d'un autre individu normal et même ses propres globules, fait que nous n'avons jamais vu, mais dont nous ne nions pas la possibilité pour la raison que nous avons déjà donnée que sérum et plasma sont deux liquides différents. Nous ferons seulement remarquer qu'ASCOLI a usé d'une technique très délicate mais qui nous semble susceptible de prêter à des erreurs d'interprétation : il examine ses dilutions en

gouttes pendantes au microscope après un temps qui va jusqu'à 24 heures.

La goutte pendante a un grand défaut, celui de rassembler en masse les globules (agglutinés ou non) et la limitation des mouvements que l'on peut imprimer aux globules doit rendre fort difficile dans quelques cas la détermination du résultat positif ou non. Il faut, croyons-nous, dans les recherches de cet ordre ne considérer comme positifs que les faits absolument nets pour lesquels il n'y a pas place à la discussion.

On n'est évidemment pas en droit de ranger dans la même catégorie, comme agglutinants, un sérum qui en une minute agglomère en une pellicule tous les globules et un autre sérum qui, au microscope après 24 heures, amène la formation de piles.

Technique. — Aussi avons-nous conformément aux recherches des expérimentateurs qui se sont occupés de ces questions adopté la technique suivante : quand un sérum essayé à l'état de pureté et dans la proportion de 2 à 3 de sérum pour 1 de globules ne produit dans un verre de montre ou sur une lame aucune agglomération visible à l'œil nu après 15 à 20 minutes nous disons qu'il n'est pas agglutinant. Et un tel mélange examiné au microscope ne montre alors aucune agglutination vraie.

Avec un peu d'habitude, on distingue facilement l'agglutination même très faible en regardant les globules par transparence sur un fond clair et en imprimant au verre de montre ou à la lame quelques mouvements lents qui ont pour effet de faire rouler tous les globules les uns sur les autres et de favoriser l'apparition du phénomène.

S'il n'y a pas agglutination, les globules tombent lentement au fond du verre de montre; ils se rassemblent en un amas d'aspect homogène, qui n'a aucun aspect pulvérulent et par quelques secousses imprimées au verre de montre, on les remet en liberté sans qu'aucun petit grain soit visible.

S'il y a agglutination, celle-ci peut être d'intensité très variable.

Très forte, elle se produit instantanément; tous les globules s'agglomèrent en une masse unique d'aspect pelliculaire qui se rétracte au fond du verre de montre et le sérum l'entoure absolument limpide.

D'intensité moyenne, elle se produit en une minute environ et les amas qu'on voit grandir sous l'œil en faisant rouler les globules deviennent volumineux, peu nombreux, aboutissent à la formation d'une pellicule par le repos.

D'intensité faible, enfin, elle demande quelques minutes, 5 à 10, pour être complète et se caractérise alors par la formation de petits grains donnant l'aspect d'une émulsion de brique pilée. Si on abandonne alors le verre de montre au repos, il se forme quelquefois, mais pas toujours, une pellicule par fusion des grains, mais celle-ci est beaucoup moins résistante que celle qui se forme d'emblée et se laisse dissocier par quelques secousses, mais jamais l'aspect ne redevient normal et toujours les grains rouges, nets, persistent intacts.

Suivant que l'agglutination est faible ou forte on peut encore obtenir la réaction en se servant de dilutions de sérum concentrées ou étendues. Si le pouvoir agglutinant

est faible le phénomène peut disparaître avec une dilution au 1/5. Si elle est très forte, elle peut encore être nette, quoique bien entendu d'intensité diminuée avec une goutte d'une dilution au 1/20 et plus.

Caractère de l'agglutinine humaine. — Comme les agglutinines en général, l'agglutinine active, vis-à-vis des globules humains, résiste à la chaleur et son activité subit seulement une diminution par le chauffage à 55°.

Nous avons vu que le sérum d'une espèce n'agglutinait pas indifféremment les globules de toutes les autres espèces ; nous trouvons ici une analogie dans ce fait qu'un sérum agglutinant énergiquement les globules d'un individu peut être sans action sur les globules d'un autre individu.

L'agglutinine que nous étudions est-elle une agglutinine spécifique se développant dans l'organisme sous l'influence de causes encore inconnues ? En d'autres termes, est-elle une substance nouvelle capable d'agglutiner seulement les globules humains ?

La réponse à cette question est difficile.

Pour tenter de la résoudre nous avons cherché si cette agglutinine différait de celle qui agit sur les globules du lapin et nous avons essayé plusieurs fois de saturer un sérum par des globules de lapin de façon à épuiser son agglutinine. Nous le faisons agir ensuite après avoir séparé les globules de lapin par la centrifugation sur des globules humains. Toujours l'agglutination des globules humains se faisait aussi bien qu'en employant le même sérum frais.

Nous citerons ici deux de ces expériences.

EXPÉRIENCE I. — Louis, 10. Sérum.

Femme de 84 ans.

Artério-sclérose. Myocardite chronique, faiblement agglutinant pour les globules d'un homme normal.

La dilution I goutte de sérum pour VI d'eau salée n'est plus agglutinante.

La dilution I goutte pour III l'est nettement pour les globules humains, d'intensité moyenne pour les globules de lapin (formation de pellicule).

On fait une dilution de II gouttes de sérum pour VI d'eau salée. On sature deux fois cette dilution avec des globules de lapin et après une deuxième centrifugation on essaie une goutte sur des globules de lapin ; aucune agglutination ne se manifeste, le pouvoir agglutinant pour le lapin est donc épuisé.

On essaie I goutte sur des globules humains, l'agglutination se fait dans le même temps et avec la même intensité que dans un mélange témoin.

EXPÉRIENCE II. — Barth, Tenon, 15. Homme, 30 ans.

Très agglutinant pour l'homme.

On sature le sérum pur par des globules de lapin.

On fait une dilution au 10^e de ce sérum épuisé et on fait agir une goutte de cette dilution sur des globules humains ; l'agglutination se fait aussi vite et aussi bien que dans un mélange témoin.

Nous avons aussi fait l'expérience inverse : saturation d'une agglutinine par des globules humains d'abord, puis après disparition du pouvoir agglutinant, essai sur des globules de lapin.

EXPÉRIENCE III. — Louis, 12. Femme, 56 ans.

Bronchite chronique. Dilatation légère du cœur droit.

Sérum fortement agglutinant pour l'homme.

La dilution à 1/7 est nettement agglutinante.

On sature un mélange I goutte sérum et VI gouttes eau salée par des globules humains ; après contact prolongé (12 heures) on centrifuge on essaie une goutte de mélange sur des globules humains :

Aucune agglutination.

Une goutte sur des globules de lapin : agglutination franche aussi intense que dans le témoin.

Il semblerait donc résulter de ces expériences que l'agglutination des globules humains par un sérum dépend d'une substance indépendante et différente d'autres agglutinines pouvant exister dans ce sérum (de l'agglutinine qui agit sur les globules du lapin dans l'espèce), cependant il importe de faire des réserves à ce sujet.

Comme le fait très justement remarquer M. BORDET dans un de ses derniers mémoires, « on admet en général « trop hâtivement la multiplicité des substances actives » dans un même sérum normal (c'est-à-dire d'un animal n'ayant pas reçu d'injections de globules, de microbes, etc.).

Quoiqu'il en soit les expériences que nous venons de relater semblent plaider en faveur d'une agglutinine, spécifique pour les globules humains, la question doit rester indécise, car nous avons observé d'autre part un parallélisme indiscutable entre les propriétés agglutinantes d'un même sérum pour les globules humains d'une part, pour les globules de lapin de l'autre.

Nous prenons deux sérums, l'un très agglutinant pour l'homme, l'autre non agglutinant et nous cherchons la limite de la dilution capable d'agglutiner encore les globules de lapin.

Tandis que celui qui est agglutinant pour l'homme (femme, cancer de l'utérus) est encore actif pour le lapin même dilué au 1/30, celui qui est sans action sur les globules humains perd toute propriété agglutinante pour le lapin avec une dilution au 1/8.

Il semble donc y avoir une relation, dans certains cas tout au moins, entre ces deux propriétés agglutinantes pour les globules humains d'une part, pour les globules de lapin de l'autre. Ce n'est pas la même agglutinine qui agit, mais ce ne sont peut-être pas deux agglutinines absolument et entièrement distinctes; en tous cas, il y aurait parallélisme entre leurs quantités respectives.

Laissant cette question qui semble insoluble pour le moment, voyons, d'après le tableau ci-dessous où sont réunis 105 sérums, pour lesquels nous avons recherché l'agglutination pour les globules humains, quels rapports peuvent exister entre cette propriété, l'âge, la maladie, etc...

ACTION AGGLUTINANTE DES SÉRUMS HUMAINS SUR LES GLOBULES
HUMAINS NORMAUX

P == Agglutination.

N == Pas d'agglutination.

- | | |
|--|----|
| 1. — Louis, 7. — Emphysème, bronchite chronique. | P. |
| 2. — Barth, 2. — Femme, 66 ans.
Rétrécissement mitral, cystite. | N. |
| 3. — Pinel, 24. — Femme, 30 ans.
Tuberculose pulmonaire. | P. |

4. — Louis, 18. — Femme, 21 ans.
Fièvre typhoïde. P.
5. — Louis, 12. — Femme, 72 ans.
Apoplexie pulmonaire. P.
6. — Barth, 15. — Homme, 30 ans.
Tuberculose pulmonaire. P.
7. — Barth, 15 b. — Homme, 40 ans.
Congestion pulmonaire grippale (sommets suspects). P.
8. — Barth, 33. — Homme, 31 ans.
Grippe, tuberculose suspecte, syphilis. P.
9. — Couv., 20. — Femme, 62 ans.
Broncho-pneumonie. P.
10. — Couv., 20. — Femme, 30 ans.
Pneumonie ; syphilitique. N.
11. — Couv., 22. — Femme, 41 ans.
Asystolie. P.
12. — Couv., 5. — Femme.
Cancer du sein. N.
13. — Barth, 13. — Homme, 35 ans.
Pneumonie caséuse. P.
14. — Barth, 17. — Homme, 40 ans.
Méningite purulente de la convexité. P.
15. — Barth, 16. — Homme, 39 ans.
Ictère à tendances vers l'ictère grave. P.
16. — Tenon. — Homme.
Hémoglobinurie parox. essentielle. P.
17. — Pt Louis, 7. — Homme, 31 ans.
Phlegmon périnéphrétique. P.

18. — Barth, 15 b. — Homme, 60 ans.
Urémie. P.
19. — Couv., 32. — Femme, 41 ans.
Lombago. P.
20. — Pt Barth, 7. — Femme, 16 ans.
État de mal épileptique. N.
21. — Barth, 24. — Femme, 82 ans.
Angio-sclérose purpura chronique. N.
22. — Tenon. — Homme.
Pneumonie. N.
23. — Tenon. — Homme.
Tuberculose pulmonaire. P.
24. — Louis, 10. — Femme, 65 ans.
Bronchite généralisée. P.
25. — Barth, 14. — Femme, 71 ans.
Tumeur primitive de la rate (sans modifi-
cations du sang). P.
26. — Barth, 19 b. — Homme.
Artério-sclérose, alcoolisme. N.
27. — Barth, 1. — Homme, 20 ans.
Tuberculose pulmonaire. N.
28. — Barth, 34. — Homme, 34 ans.
Hémiplégie syphilitique. P.
29. — Barth, 35. — Homme.
Urémie légère. N.
30. — Barth, 9. — Homme, 51 ans.
Syphilis 7 ans avant. P.
31. — Barth, 30. — Homme, 46 ans.
Bronchite et emphyseme, néphrite chro-
nique. P.

32. — Couv., 7. — Femme, 38 ans.
Pneumonie. P.
33. — Barth, 5. — Homme, 30 ans.
Tuberculose pulmonaire. P.
34. — Couv., 14. — Femme, 29 ans.
Tuberculose pulmonaire. P.
35. — Barth, 17 b. — Homme, 36 ans.
Néphrite chronique. N.
36. — Barth, 11. — Homme, 26 ans.
Tuberculose pulmonaire. P.
37. — Barth, 3 b. — Homme, 52 ans.
Asystolie. P.
38. — Barth, 13. — Homme, 32 ans.
Tuberculose pulmonaire. P.
39. — Barth, 16. — Homme, 70 ans.
Bronchite et emphysème. P.
40. — Pt Louis, 1. — Femme, 56 ans.
Néphrite, syphilis ancienne. P.
41. — Louis, 8. — Femme, 21 ans.
Rhumatisme articulaire aigu. P.
42. — Barth, 19 b. — Homme.
Néphrite chronique. N
43. — Barth, 3. — Homme, 20 ans.
Fièvre typhoïde. P.
44. — Couv., 32. — Femme.
Phlegmon de l'amygdale. P.
45. — Barth, 5. — Homme, 33 ans.
Tuberculose. P.

46. — Barth, 13. — Homme.
Tuberculose. P.
47. — Barth, 17 b. — Homme.
Néphrite chronique. N.
48. — Barth, 7. — Homme, 36 ans.
Diabète, urémie, mort. N.
49. — Couv., 8. — Femme.
Fièvre typhoïde ou péritonite tubercul. P.
50. — Barth, 13 b. — Homme, 30 ans.
Fièvre typhoïde. P.
51. — Louis, 8. — Femme, 75 ans.
Sclérose rénale, dyspnée urémique. N.
52. — Barth, 24. — Femme, 72 ans.
Asystolie, anasarque. N.
53. — Couv., 29. — Femme, 51 ans.
Névropathie. N.
54. — Couv., 1 b. — Femme.
Ictère chronique, maladie de Hanot. N.
55. — Barth, 7. — Homme, 28 ans.
Tuberculose. P.
56. — Couv., 1. — Femme, 16 ans.
Chlorose. N.
57. — Couv., 34. — Femme.
Tuberculose. P.
58. — Couv., 20. — Femme.
Cancer de l'utérus. P.
59. — Barth, 14. — Homme, 35 ans.
Névralgie intercostale. N.

60. — Barth, 17. — Homme, 34 ans.
Méningite tuberculeuse. P.
61. — Couv., 15. — Femme.
Hémorragie cérébrale. P.
62. — Tenon. — Homme.
Pneumonie. P.
63. — Barth, 25. — Homme.
Insolation. P.
64. — Tenon. — Homme, 29 ans.
Tuberculose aiguë, granulie. P.
65. — Barth, 10. — Homme, 33 ans.
Pneumonie. N.
66. — Couv., 34. — Femme, 16 ans.
Bronchite aiguë suspecte. P.
67. — Barth, 19. — Homme, 51 ans.
Névralgie intercostale. P.
68. — Barth, 15. — Homme.
Congestion des bases et du sommet. N.
69. — Barth, 18. — Homme.
Tuberculose. N.
70. — Couv., 24. — Femme.
Cancer de l'utérus. P.
71. — Barth, 4. — Homme, 27 ans.
Tuberculose. P.
72. — Barth, 15. — Homme.
Tuberculose. N.
73. — Charité. — Homme, 47 ans.
Paludéen ancien, hématurie. P.

74. — Beau Cochin, 9. — Homme, 41 ans.
Tuberculose. P.
75. — Beau, 6. — Homme, individu normal. N.
76. — Woillez, 27. — Homme.
Tuberculose. P.
77. — Woillez, 19. — Homme, 18 ans.
Pleurésie et tuberculose. N.
78. — Blache, 18. — Femme, 22 ans.
Chloro-anémie, tuberculose probable. P.
79. — Charité. — Homme.
Urémie. N.
80. — Charité. — Femme, 22 ans.
Tuberculose. P.
81. — Charité. — Femme.
Tuberculose. P.
82. — Charité. — Femme.
Grippe. N.
83. — Woillez, 25. — Homme, 30 ans.
Pneumonie. N.
84. — Beau, 10. — Homme, 60 ans.
Artério-sclérose. N.
85. — Chauffard, 8. — Homme, 39 ans.
Tuberculose. N.
86. — Woillez, 17. — Homme, 17 ans.
Tuberculose pulmonaire. N.
87. — Beau, 23. — Homme.
Tuberculose pulmonaire. P.
88. — Chauffard, 7. — Homme, 48 ans.
Anévrysme de l'aorte. N.

89. — Chauffard, 26. — Homme.
Tuberculose. P.
90. — Chauffard, 21. — Homme.
Rhumatisme subaigu. P.
91. — Blache, 4. — Femme, 22 ans.
Fièvre typhoïde (n'agglutinant pas encore
le bacille d'Eberth). N
92. — Chauffard, 16. — Homme.
Tuberculose fibreuse. P.
93. — Chauffard, 29. — Homme.
Tuberculose pulmonaire. N.
94. — Chauffard, 14. — Homme.
Tuberculose pulmonaire. N.
95. — Beau, 22. — Homme, 50 ans.
Urémie, autopsie, quelques tubercules fi-
breux anciens, néphrite chronique. P.
96. — Chauffard, 5. — Homme.
Leucémie lymphatique. N.
97. — Blache, 5. — Femme, 32 ans.
Grippe. P.
98. — Blache, 3. — Femme, 42 ans.
Péricardite, anévrysme de l'aorte. P
99. — Blache, 15. — Femme, 23 ans.
Asystolie, induration des sommets. P.
100. — Chauffard, 19. — Homme.
Pneumonie. P.
101. — Chauffard, 14. — Homme.
Insuffisance mitrale. N.
102. — Woillez, 24. — Homme.
Tuberculose. N.

103. — Blache, 9. — Femme.
Néphrite chronique, urémie. N.
104. — Homme normal. N.
105. — Tenon. — Femme.
Chlorose. N.

D'après cette statistique, la propriété pour un sérum d'agglutiner les globules lavés d'un individu normal n'est pas rare puisque nous l'avons rencontrée avec une fréquence de 60,9 pour 100 sur un total de 105 malades d'hôpital.

Nous ne l'avons pas rencontrée chez des individus normaux, mais nous ne pouvons pas affirmer qu'elle ne puisse exister chez eux. Il n'y a pas dans notre statistique de maladie où elle soit absolument constante et elle ne paraît pas en rapport étroit avec l'âge : sur 12 malades âgés de plus de 60 ans elle se rencontre dans la proportion de 7 contre 5, proportion qui ne diffère pas de celle relevée pour les individus plus jeunes.

La propriété agglutinante est plus fréquente dans la tuberculose pulmonaire où elle se manifeste chez 71,8 pour 100 des tuberculeux avérés (32 cas) et chez 5 sur 6 des sujets suspects de tuberculose alors que chez les non tuberculeux elle existe dans 53,9 pour 100 des cas.

Elle a été signalée par DONATH dans la chlorose ; elle peut y manquer, puisque nous avons trouvé deux chlorotiques, dont le sérum n'était pas agglutinant.

Dans la fièvre typhoïde (quatre observations) elle existait dans trois cas et manquait dans trois autres, dont un n'agglutinait pas encore le bacille d'EBERTH. — Le sérum de cette malade agglutina l'EBERTH au 25^e jour environ.

(Deux des cas négatifs auxquels nous faisons allusion ne figurent pas dans le tableau ci-dessus, les indications précises concernant ces malades, leurs numéros de salle, leur âge ayant été perdus : mais nous avons conservé de ces faits observés à COCHIN un souvenir assez net et assez précis pour en pouvoir faire état.)

Aucune explication positive de ces faits n'est permise. On peut hasarder deux hypothèses : ou bien cette propriété commune chez les malades est la suite d'une résorption antérieure de nombreux stromas qui amène la production d'une iso-agglutinine capable d'agir sur les globules d'autres individus sains de la même espèce. Les expériences d'EHRlich et MORGENROTH que nous avons déjà citées permettent cette hypothèse.

Ou bien l'apparition dans le sérum d'agglutinines spécifiques (pour le bacille d'EBERTH, pour le bacille de KOCH, etc...) produirait une modification des propriétés agglutinantes normales, et un sérum sans action sur les globules qu'il véhicule deviendrait capable d'agir sur les globules d'un autre sujet brusquement transportés dans un milieu très différent du leur.

Le fait que l'agglutinine pour l'homme s'accompagne d'une grande quantité d'agglutinine pour le lapin serait une lueur dans cette voie.

Laissant les hypothèses vagues pour les faits, il est curieux de voir à ce propos la fréquence de cette réaction chez les tuberculeux et les non tuberculeux se rapprocher de la fréquence de la séro-réaction d'ARLOING et COURMONT. Les chiffres donnés par ces auteurs dans leurs plus récentes publications sont les suivants : les tuberculeux

agglutinent le bacille de KOCH dans la proportion de 88 pour 100, les malades d'hôpital pris au hasard tuberculeux et non tuberculeux dans la proportion de 50 pour 100. CARRIÈRE (de Lille) dans une note très précise et très documentée (*Société de Biologie*, 1901) arrive sur 70 tuberculeux à 47 réactions positives, soit 67 pour 100. Sur 40 malades et sujets sains non tuberculeux cliniquement, il en trouve 55 pour 100 qui agglutinent le bacille de KOCH.

Nos résultats (72 pour 100 des tuberculeux, 60,9 pour 100 des malades d'hôpital, pris au hasard, 54 pour 100 des non tuberculeux agglutinent les globules humains) suggèrent l'idée d'un parallélisme entre ces faits.

Rôle joué par les globules dans ce phénomène. — Le sérum d'un malade peut agglutiner énergiquement les globules d'un sujet normal et être sans action sur les globules d'un autre malade. Nous avons constaté le fait bien des fois. Une question se pose aussitôt : un sérum capable d'agglutiner les globules normaux est-il capable d'agir sur les globules d'un sujet ayant lui-même un sérum agglutinant ? Oui, mais rarement.

Sur huit expériences que nous avons faites, en faisant agir des sérums de malades sur des globules de malades, six fois des sérums très agglutinants pour les globules normaux étaient sans action sur des globules provenant de malades :

Ainsi le sérum du n° 7 très agglutinant pour l'H. normal était sans action sur les globules du n° 6 dont le sérum est également très agglutinant. De même le sérum du n° 14 était sans action sur les globules du n° 13, le

n° 13 inactifs vis-à-vis du n° 15 et réciproquement le n° 15 inactif sur les globules du 13, etc...

Par contre, le n° 8 agglutinait les globules du n° 6 et le n° 6 agglutinait mais faiblement les globules du n° 8.

Il existe évidemment des lois régissant ces réactions qui ne s'effectuent pas au hasard ; nous n'en voulons pour preuve que l'expérience suivante :

Deux sérums provenant de deux tuberculeux cavitaires agglutinants tous deux énergiquement pour les globules humains normaux sont essayés sur les globules de quatre tuberculeux que nous désignerons par les lettres A, B, C, D.

Ces deux sérums se comportent exactement de même ils agglutinent les globules de A et de C ; ils sont inactifs vis-à-vis de ceux de B et de D.

Il semble donc bien certain que les globules de A et de C d'une part, de B et de D de l'autre ont des propriétés identiques, ou ce qui revient au même, que les deux sérums essayés ont une identité de composition sous le rapport des agglutinines.

Malgré les nombreuses recherches que nous avons faites, nous ne sommes pas arrivés à percer cette obscurité et à établir des relations précises entre telle manière d'être du sérum ou des globules et tel état (fièvre, hémorragies, amaigrissement, etc.). Nous n'avons pas vu non plus de rapport entre la propriété agglutinante et la composition du sang ; nous avons constaté qu'un sujet pouvait avoir un sérum très agglutinant et un nombre de globules rouges et blancs normal et un équilibre leucocytaire parfait,

Nous pouvons donc simplement dire qu'il est incontestable que les individus malades semblent se grouper au point de vue du mode de réaction de leur sérum sur leurs globules comme les animaux d'une espèce vis-à-vis d'animaux d'autre espèce.

En terminant ce chapitre sur les propriétés agglutinantes du sérum, nous devons dire un mot de la *propriété précipitante*.

Décrite pour la première fois par TCHISTOVITCH, elle consiste en ceci : lorsqu'on mélange deux sérums, l'un provenant d'un animal A injecté avec le sang de B, l'autre provenant d'un animal de l'espèce de B, il apparaît dans ce mélange, au bout d'un temps variable, des petits flocons qui se réunissent sous forme de grains dans le tube d'essai.

Cette propriété précipitante est complètement indépendante de la propriété agglutinante. Elle accompagne souvent celle-ci, mais n'existe que dans le sérum des animaux injectés avec le sang d'une autre espèce et manque toujours dans le sérum des animaux neufs. Elle serait due à l'injection du sérum et même plus particulièrement (NOLFF) à l'injection de la globuline du sérum. Nous n'avons jamais rencontré cette propriété dans le sérum humain. En mélangeant deux sérums agglutinants ou un sérum agglutinant et un autre non agglutinant, jamais nous n'avons obtenu de précipitation. On fait ces mélanges dans la proportion de XX gouttes d'un sérum pour une goutte de l'autre et inversement.

Ce résultat est donc conforme aux données expérimentales qui nous enseignent que la propriété précipitante est le propre du sérum des vaccinés.

Action agglutinante exercée sur les globules humains par les liquides de pleurésie et d'ascite. — Cette action existe, mais elle est assez rare, puisque sur treize liquides que nous avons étudiés à ce point de vue nous n'avons trouvé d'agglutination que dans quatre cas.

Trois de ces faits dans lesquels le liquide était hémolysant également seront étudiés plus loin : le sérum de ces malades était également agglutinant,

Nous n'avons malheureusement pas examiné le sérum des autres malades, il serait intéressant en effet de savoir si un individu dont le sérum est agglutinant fournit toujours un liquide agglutinant ou inversement.

2^e partie. — Action hémolysante exercée sur les globules humains par le sérum et quelques liquides pathologiques (1).

L'action exercée *in vitro* par le sérum de malades sur les hématies de l'homme a déjà été étudiée dans des cas isolés par de nombreux observateurs et presque toujours avec insuccès ; ce résultat tenait probablement à ce que la plupart du temps on a étudié l'action du sérum sur les propres globules du malade ou plus exactement sur son sang en nature. Nous rappellerons à ce propos l'avantage qu'il y a à n'employer dans ces recherches que des globules lavés, débarrassés de leur plasma et mis ainsi à l'abri des phénomènes de coagulation.

Cependant déjà en 1892 MARAGLIANO a signalé que le

(1) Nous avons préféré ne pas scinder cette étude et grouper ensemble sérums et liquides pathologiques.

sérum de quelques malades pouvait être capable d'altérer *in vitro* les globules d'un individu normal en donnant lieu à une teinte verdâtre du sérum sans hémolyse proprement dite. ASCOLI (1901) dit avoir observé l'hémolyse vraie avec le sérum d'un typhique. Nous avons constaté plusieurs fois cette curieuse propriété du sérum que dans quelques cas il partageait avec le liquide d'ascite ou de pleurésie.

Voici d'abord l'énumération des cas positifs que nous avons pu observer et dont nous tenterons plus loin l'explication. Nous laissons de côté beaucoup de cas dans lesquels nous avons en vain cherché cette propriété, ne les jugeant pas susceptibles de nous donner actuellement d'indications intéressantes.

1. Cochin, salle Chauffard, 26. — Tuberculose pulmonaire.

X gouttes de sérum dans 5 centimètres cubes d'eau salée à 7 pour 1000 + 1 goutte de globules humains normaux, forte hémolyse après séjour à l'étuve 1 heure.

2. Charité, salle Damaschino. — Tuberculose pulmonaire.

Solution salée à 7 pour 1000. 5 centimètres cubes.

Sérum. X gouttes.

Globules humains normaux. 1 goutte.

Forte hémolyse après séjour une heure à l'étuve.

3. Tenon. — Tétanos.

1 goutte de globules humains normaux dans 1 centimètre cube de sérum, après une heure d'étuve, hémolyse totale.

Même expérience avec les globules d'un autre individu normal. Même résultat.

Même expérience en employant du sérum chauffé 1 quart d'heure à 56°. Aucune hémolyse.

4. Tenon, Pidoux. — Œdème aigu du poulmon. Mort avec hémoglobinurie.

1 goutte de globules humains normaux dans 1 centimètre cube de sérum, après une heure d'étuve, hémolyse presque totale.

Même expérience avec les globules d'un autre individu normal : hémolyse totale.

Même expérience en employant du sérum chauffé 1 quart d'heure à 56°. Aucune hémolyse.

5. Tenon (1), Couverchel, 23. — Paludisme, anémie.

2 centimètres cubes + 1 goutte de globules normaux : énorme hémolyse en une heure d'étuve.

Même expérience avec le sérum chauffé : pas d'hémolyse.

6. Tenon, Barth, 19. — Cirrhose mixte.

VIII gouttes de sérum diluées dans X gouttes d'eau salée donnent une énorme hémolyse avec une quantité proportionnelle de globules normaux.

Même expérience avec le sérum chauffé. Résultat négatif (ayant très peu de sérum à notre disposition nous avons dû employer de petites quantités auxquelles nous avons ajouté des globules en proportion).

7. Tenon, salle Barth. — Pleurésie hémorragique probablement tuberculeuse. Hémophylie ancienne.

1 centimètre cube de sérum. 1 goutte de globules humains normaux : forte hémolyse après séjour à l'étuve.

Même expérience avec le sérum chauffé ; résultat négatif.

Liquides pathologiques. — Nous avons examiné à ce point de vue 12 liquides de pleurésie et d'ascite dont nous donnerons l'énumération complète en raison de la ques-

(1) Ces trois dernières observations ont été publiées à la *Soc. méd. des hôpitaux*, en collaboration avec MM. Launois et Jean Camus.

tion qui a été soulevée récemment par M. BARD (de Genève) de la possibilité du diagnostic de l'origine cancéreuse des épanchements par leurs propriétés hémolytantes.

Ascites. — 1. Ascite cancéreuse non hémorragique (Salpêtrière). Aucune action sur les globules humains normaux.

2. Ascite cancéreuse hémorragique (Tenon); aucune action.

3. Couverchel, 23 (même malade que plus haut).

29 novembre 1901. — 3 centimètres cubes ascite; 1 goutte globules humains normaux. Hémolyse presque totale en une heure d'étuve.

Même expérience avec liquide chauffé: résultat négatif.

11 décembre. — Hémolyse beaucoup plus faible.

7 et 16 janvier 1902. — Hémolyse très forte.

Mêmes expériences avec les globules de la malade: résultat négatif.

4. Barth, 19. — Malade dont nous avons vu le sérum plus haut.

6 et 16 janvier 1902. — 3 centimètres cubes de liquide. Globules normaux: destruction presque complète en une heure d'étuve.

Mêmes expériences avec le liquide chauffé: résultat négatif.

Mêmes expériences avec les globules du malade: résultat négatif.

Liquides de pleurésie. — 1. Cochin, Woillez, 15. — Pleurésie franche.

Aucune action sur les globules humains normaux.

2. Cochin, Beau, 15. — Hydrothorax chez un cardiaque.

Aucune action.

3. Cochin, Beau, 5. — Pleurésie tuberculeuse.

Aucune action sur les globules normaux.

Aucune action sur les globules du malade.

4. Cochin, Chauffard, 19. — Pleurésie tuberculeuse.

Dans une série de tubes contenant chacun 5 centimètres cubes d'eau salée et III, IV, V gouttes de liquide pleural on obtient une hémolyse franche avec les globules humains normaux.

La même série d'expériences faites avec les globules du malade donne un résultat négatif.

5. Cochin, Blache. — Cardiaque. Très légère hémolyse avec les globules normaux.

6. Charité, Cruveilhier, 10. — Pleurésie cancéreuse (cancer secondaire à un cancer du sein récidivé).

Aucune action sur les globules normaux.

7. Salpêtrière, Pinel, 8. — Pleurésie cancéreuse hémorragique (cancer massif du poumon secondaire à un cancer du sein).

Aucune action sur les globules normaux.

Le même liquide est devenu *deux mois après* hémoglobique.

8. Tenon, Barth, 7. — Pleurésie hémorragique probablement tuberculeuse. Hémophylie ancienne.

1 centimètre cube de liquide pleural. — I goutte globules normaux : hémolyse totale.

Même expérience avec le liquide chauffé à 56° : résultat négatif.

Même expérience avec les globules du malade : résultat négatif.

En résumant les résultats ci-dessus nous trouvons sept sérums et cinq liquides (trois pleurésies, deux ascites) qui, *in vitro*, détruisent les globules humains normaux.

Ces observations nous démontrent que le globule humain est perméable dans certaines conditions à l'alexine humaine. — Le fait que le chauffage préalable à 55°-58° supprime totalement cette propriété hémolysante des sérums et des liquides pathologiques nous autorise en effet à attribuer selon toute vraisemblance cette action à l'alexine.

De cette action hémolysante exercée sur les globules normaux il faut rapprocher un autre fait très curieux et très important : à savoir la résistance des globules des malades à l'hémolyse dans les mêmes conditions d'expérience. Nous voyons en effet que le liquide pleural du n° 4 est sans action sur ses globules ; de même le liquide du n° 8, l'ascite du n° 3, et du n° 4 respectivement sur leurs globules.

Bien plus, nous avons pu mettre les globules du n° 3 dans le liquide ascitique du n° 4 sans obtenir de destruction et réciproquement. Les hématies de ces malades sont donc en quelque sorte vaccinées contre une action destructive capable d'hémolyser des globules normaux. — Nous ferons remarquer que nous avons déjà observé des faits de même ordre en étudiant le phénomène de l'agglutination des globules humains.

Ces deux points établis pouvons-nous aller plus loin et pénétrer le mécanisme de l'hémolyse dans ces cas ? A priori on doit d'après les données actuelles supposer ici l'intervention d'une sensibilisatrice spéciale pour les globules humains.

Nous avons cherché plusieurs fois à mettre en évidence une telle substance en appliquant les données que nous possédons déjà.

Si un liquide hémolysant, sérum ou ascite, a perdu ses propriétés par le chauffage à 58° et qu'il contient une sensibilisatrice on doit pouvoir le rendre actif de nouveau en l'additionnant d'une alexine neuve.

En d'autres termes prenons un de nos liquides chauffé à 56° devenu inactif par conséquent, et additionnons-le d'un sérum humain non hémolysant pour l'homme, hémolysant pour le lapin (contenant donc de l'alexine), nous aurons reconstitué par ce mélange un liquide analogue au liquide non chauffé.

Expérience. — On mélange un centimètre cube d'ascite chauffée de Barth, 19, avec un centimètre cube d'un sérum alexinant; on ajoute des globules humains normaux; après séjour à l'étuve pendant une heure on obtient une énorme hémolyse.

Les deux liquides : sérum alexinant, ascite chauffée employés isolément n'avaient pas d'action sur les hématies de l'homme, réunis ils deviennent hémolysants. Nous savons que l'un contient de l'alexine puisqu'il agit sur les globules du lapin mais pas de sensibilisatrice pour l'homme puisqu'il n'agit pas sur les globules humains; il en résulte que l'autre liquide (l'ascite chauffée) doit contenir une sensibilisatrice spéciale pour les globules humains normaux.

Si dans ce cas nous avons réussi à déceler une isosensibilisatrice, nous avons échoué par contre en faisant la même expérience avec le liquide d'ascite du n° 3, le sérum du n° 7 et le liquide pleural du même malade, les sérums des n°s 3 et 4. Voici donc des liquides sérums et ascites détruisant les globules humains normaux qui

semblent dépourvus de sensibilisatrice spéciale et actifs par leur seule alexine. On sait que normalement certains sérums animaux sont nocifs pour les globules d'une autre espèce sans intermédiaire de sensibilisatrice semble-t-il : le sérum d'anguille en est un exemple. Devons-nous ici accepter cette hypothèse qui cadre fort mal avec ce fait qu'il s'agit très probablement dans ces cas de propriétés *acquises* du sérum apparues chez un individu à un moment donné.

On peut proposer plusieurs interprétations de ces expériences négatives ou bien dans les mélanges que nous avons faits manquait une certaine proportionnalité définie entre la quantité d'alexine et la quantité de sensibilisatrice supposée ; des expériences et des constatations faites sur des bacilles par NEISSER et WECHSBERG (1) permettent cette hypothèse : elles ont montré que si à une même quantité d'alexine on ajoute des doses progressives de sensibilisatrice vient un moment où l'effet actif est supprimé. Ou bien dans nos mélanges est venu se surajouter un facteur important, l'action anti-hémolysante du sérum chauffé ; on sait que BORDET a montré que cette action est plus forte dans le sérum chauffé que dans le sérum frais.

Les deux hypothèses sont également soutenables ; peut-être peuvent-elles se ramener à une seule. Quelle différence y a-t-il en effet entre une sensibilisatrice s'opposant à l'hémolyse par défaut de proportion et une substance anti-hémolysante proprement dite.

(1) *Münchener medicin. Wochenschrift*, 1901, n° 18.

Quoi qu'il en soit on peut en effet mettre en évidence dans nos sérums et nos liquides l'existence de substances anti-hémolysantes de deux façons :

1° On fait un mélange d'ascite chauffée et d'ascite fraîche : on y ajoute des globules humains normaux et on fait en même temps un tube témoin contenant seulement du liquide ascitique frais. L'hémolyse est beaucoup moins forte dans le tube qui a été additionné de liquide chauffé.

2° On prend un de nos sérums ou de nos liquides : on le chauffe à 58° et on le met au contact de globules humains normaux. Ceux-ci sont agglutinés, nullement détruits. On laisse le contact se prolonger à l'étuve pendant une heure, puis on ajoute du même liquide ou du même sérum non chauffé (contenant son alexine par conséquent). Les globules ne sont pas détruits : ils ont donc acquis une sorte d'immunité vis-à-vis d'un liquide qui les détruisait parfaitement quand on les y plongeait d'emblée.

Expériences (nous ne rapportons qu'un exemple, les autres étant calqués sur celui-ci).

Liquide pleural du n° 7 :

A) 2 centimètres cubes de liquide, une goutte gl. humains normaux
= laquage en une demi-heure d'étuve.

B) Même expérience avec le liquide chauffé à 58° = agglutination,
aucune hémolyse.

Après une heure de séjour à l'étuve on ajoute dans le tube précédent une quantité égale de liquide pleural frais. — On laisse à l'étuve : aucune diffusion.

Donc destruction dans le tube A. Conservation dans le tube B.

Si nous résumons d'un mot ces expériences nous

dirons que les globules humains normaux traités par un sérum hémolysant dépourvu de son alexine par le chauffage, loin d'être sensibilisés comme on aurait pu le croire ont été au contraire préservés contre l'action hémolysante de ce même liquide non chauffé. Cette constatation nous permet de comprendre en partie pourquoi les globules de nos malades soumis dès longtemps à l'action de ces mêmes substances anti-hémolysantes sont devenus résistants à des liquides capables de détruire les globules normaux.

Cette question des anti-hémolysines est d'ailleurs encore très obscure et il paraît démontré par les expériences récentes de M. BESREDKA (*Annales Pasteur*, 25 octobre 1901) qu'à côté de la substance anti-hémolysante que nous avons signalée et étudiée à propos de l'hémolyse des globules du lapin et qui serait plutôt une anti-alexine il existerait dans le sérum humain une auto-anti-sensibilisatrice qui contribuerait à la protection des globules. Cette dernière substance suppose l'existence antérieure d'une auto-sensibilisatrice dont nous pouvons dire tout au moins qu'elle est possible puisque nous avons démontré son existence dans un cas (ascite du n° 4).

En résumé nous avons observé des faits où le sérum et des exsudats pathologiques étaient hémolysants *in vitro* pour les globules humains normaux.

Leur étude attentive nous a permis d'attribuer dans un cas la propriété hémolysante à une auto-sensibilisatrice. Les autres liquides sont actifs malgré l'absence d'auto-sensibilisatrice, semble-t-il. Cependant la présence constante d'anti-hémolysines dans nos sérums et exsudats rend

très difficile la recherche de sensibilisatrice pour les globules humains et ne permet pas d'en nier formellement l'existence.

Si pour cette raison et malgré ces expériences négatives on admet que l'hémolyse était due dans tous ces cas à l'intervention d'une auto-sensibilisatrice, on en arrive en dernière analyse à cette conception que dans un sérum s'effectue une sorte d'équilibre entre une substance destructive (auto-sensibilisatrice) et une ou plusieurs substances qui la neutralisent.

Cet équilibre doit se réaliser par des alternatives de production des unes et des autres et il est probable que quand un sérum est hémolysant pour les globules normaux c'est que cet équilibre encore imparfait ne se trouve réalisé que pour les globules véhiculés dans ce même sérum qui ont déjà fixé des anti-hémolysines. Nous touchons ici aux phénomènes les plus complexes de réaction humorale et cellulaire dont les expériences que nous avons rapportées nous permettent d'entrevoir quelques modalités. Il est vraisemblable que par une étude minutieuse de ces réactions chez des malades on arrivera un jour à des données intéressantes sur la pathogénie de certaines maladies du sang encore très mal expliquées comme la chlorose pour ne citer qu'un exemple. Quoiqu'une de nos malades ait présenté des symptômes d'anémie grave (jusqu'à 800 000 globules par millimètre cube) nous pensons qu'il serait encore prématuré d'essayer d'établir des relations entre ces intéressantes modifications du sérum et la maladie en cours.

En terminant ce chapitre nous devons ajouter quelques

mots sur les relations qui peuvent exister entre la nature cancéreuse ou non d'un liquide d'épanchement et ses propriétés hémolysantes. M. BARD (de Genève) a signalé que dans des liquides *hémorragiques* étudiés par lui et provenant de cancers pleuraux et péritonéaux le liquide était hémolysant pour les globules humains. Il se demande si cette propriété ne serait pas due à des produits lysinants déversés par le cancer dans l'épanchement ou à une altération des hématies dans la tumeur elle-même qui laisserait ensuite arriver dans le liquide un sang altéré contenant de l'hémoglobine en liberté.

Remarquons d'abord que les faits étudiés par M. BARD sont tout différents de ceux que nous venons de rapporter : il s'agit là d'hémolyse achevée en quelque sorte quand on examine le liquide et qui s'est accomplie dans l'organisme lui-même ; de plus la diffusion d'hémoglobine doit être peu intense puisqu'il faut recourir quelquefois à l'emploi de la teinture de gaïac pour en déceler l'existence. Enfin ces liquides ne seraient pas hémolysants *in vitro* mais il ne semble pas qu'ils aient été essayés sur des globules normaux.

Nous avons examiné à ce point de vue quatre liquides cancéreux, deux ascites et deux pleurésies. Aucun de ces exsudats n'était hémolysant *in vitro* pour les globules d'un individu normal. Deux de ces épanchements étaient hémorragiques et ne contenaient pas d'hémoglobine en quantité appréciable au spectroscope du moins à un premier examen. En effet, le liquide pleural de notre malade n° 7 s'est modifié et est devenu hémoglobique après plus de sept mois d'évolution de la maladie. Il nous semble

donc que, pour certaine qu'elle soit, la propriété très intéressante signalée par M. Bard n'est pas une règle absolue puisque nous avons pu observer un épanchement hémorragique qui en était totalement dépourvu et un autre épanchement qui est resté hémorragique sans aucune hémolyse pendant six mois (mars à septembre 1901).

Quant à nos liquides, *hémolysants in vitro*, dont nous avons longuement étudié les propriétés, deux d'entre eux au moins n'étaient certainement pas cancéreux, le troisième est précisément celui qui nous a révélé une auto-sensibilisatrice.

Enfin le fait que le sérum de ces mêmes malades était également hémolysant s'ajoute à ces arguments et prouve qu'il ne s'agissait certainement pas ici d'une propriété d'un liquide due au voisinage d'un cancer (1).

(1) M. Milian a aussi rapporté un cas de pleurésie avec liquide hémolysant, mais il s'agissait d'une pleurésie gangréneuse où « fourmillaient des microbes » et on sait que plusieurs microbes (streptocoque, staphylocoque, bacille du tétanos, par exemple) peuvent sécréter des produits globulicides, ce qui enlève à cette observation une partie de sa valeur.

CHAPITRE IV

ACTION EXERCÉE PAR L'URINE HUMAINE SUR LES GLOBULES ROUGES

L'urine est un liquide complexe, dont le point de congélation peut osciller à l'état normal, suivant le régime, les individus, etc., entre -1° et -2° ; la moyenne étant de $-1^{\circ},50$. Ce point de congélation très bas fait de l'urine normale un liquide hypertonique par rapport au sérum sanguin dont le Δ est d'environ $-0^{\circ},54$. Il en résulte que des globules rouges placés dans une urine normale hypertonique, loin de s'y gonfler et de s'y détruire, y sont au contraire ratatinés, conservent leur hémoglobine et prennent l'aspect en boule épineuse bien connu depuis longtemps des cliniciens qui ont examiné au microscope des urines hématuriques.

Les conditions sont tout autres si l'urine, par suite du régime (rég. lacté p. ex.) de l'absorption de grandes quantités de liquide, de modifications dues à des maladies, cesse d'être hypertonique pour devenir hypotonique, le Δ atteignant $-0^{\circ},40$, $-0^{\circ},30$, moins encore quelquefois.

I^o ACTION OSMO-NOCIVE DE L'URINE

Dans ces conditions l'urine devient un liquide nuisible pour le globule par défaut d'isotonie, par osmo-nocivité ; elle agit sur le globule à la manière de l'eau distillée, et celui-ci après s'y être gonflé éclate par pression osmotique s'exerçant de dedans en dehors.

Ce n'est pas tout, l'urine, mélange complexe, contient toujours de l'urée en quantité très variable et le Δ d'une urine n'est que l'expression totalisée de l'abaissement partiel du point de congélation dû à chaque composant pris isolément. Il en résulte que dans le Δ d'une urine qui conèglerait à $-0^{\circ},80$ par exemple et qui contiendrait une forte proportion d'urée, celle-ci pourrait entrer dans ce total de $-0^{\circ},80$ pour $-0^{\circ},30$ ou plus. Or, nous avons vu plus haut que l'urée rentre dans la catégorie des corps agissant sur le globule à la façon de l'eau distillée et que les solutions d'urée en toute concentration provoquent la globulolyse (GRYNS).

Une urine pourra dès lors faire éclater les hématies, malgré une isotonie apparente et cette destruction relèvera encore du mécanisme de la destruction par osmo-nocivité. Si une urine congèle à $-0^{\circ},50$ et contient une quantité d'urée capable d'abaisser de $-0^{\circ},20$ le Δ , elle se comportera en réalité vis-à-vis du globule rouge comme un liquide congelant à $-0^{\circ},30$.

Ces faits permettent de comprendre en partie le résultat paradoxal auquel sont arrivés quelquefois les

observateurs qui pour étudier la toxicité intra veineuse des urines les ramenaient à l'isotonie par addition d'eau distillée. Ils ont vu parfois les urines ramenées à l'isotonie être plus toxiques que les urines hypertoniques. Il est fort probable que ces urines ramenées à l'isotonie agissaient en réalité sur les éléments comme un liquide hypotonique, en raison du coefficient de l'urée.

Ces données sur l'isotonie appliquées aux urines font qu'il n'y a pas grand intérêt à rechercher par la méthode de HAMBURGER si une urine donnée est ou non osmo-nocive pour le globule ; le thermomètre et le dosage des chlorures et de l'urée permettent une détermination précise de ce point dont l'intérêt est surtout grand dans les recherches sur la toxicité intra veineuse des urines.

Mais indépendamment de l'action hémolysante qu'exercent certaines urines dans lesquelles le globule rouge perd son hémoglobine parce qu'il est placé dans un milieu hypotonique il existe dans l'urine humaine d'autres agents capables d'agir sur les hématies en milieu isotonique, des substances globulicides vraies.

2° ACTION GLOBULICIDE VRAIE DE L'URINE HUMAINE

Nos recherches dans cette voie ont porté sur les globules du lapin et sur ceux de l'homme ; nous exposerons d'abord les résultats que nous avons obtenus avec les globules de lapin ; nous verrons ensuite dans quelle mesure ils sont susceptibles d'extension aux globules humains.

Urine humaine normale. — Comme nous l'avons vu plus haut, il faut pour qu'une substance puisse être considérée comme globulicide qu'elle exerce sur les globules une action plus meurtrière que celle de l'eau distillée. Nous avons pu démontrer que l'urine humaine normale, acide, exerçait sur les globules du lapin une action globulicide très nette (1).

Si on ajoute à 5 centimètres cubes d'une solution de NaCl à 7 pour 1000, IV à VI gouttes d'urine et I goutte de sang de lapin, on voit après séjour à l'étuve pendant deux heures et centrifugation que le liquide présente une forte teinte rouge témoignant de la destruction globulaire. Un tube témoin dans lequel on aurait remplacé les VI gouttes d'urine par VI gouttes d'eau distillée ne donne aucune teinte d'hémoglobine dans les mêmes conditions.

L'urine humaine normale est donc globulicide pour le lapin ; cette action globulicide est en rapport incontestable avec son acidité — : en effet, l'urine normale neutre (telle l'urine émise après le repas chez beaucoup de sujets) n'est douée d'aucun pouvoir hémolysant dans les mêmes conditions d'expérience.

Rôle de l'acidité. — Cette action hémolysante de l'urine normale acide peut être le fait de l'acidité même ou d'un des composants de l'urine exerçant son action en milieu acide.

(1) Jean CAMUS et PAGNIEZ. Action globulicide de certaines urines et de quelques liquides de l'organisme. *C. R. Soc. de biologie*, 20 octobre 1900. — Influence de l'alcalinité et de l'acidité sur le pouvoir globulicide des urines. *Id.*, 17 novembre 1900.

La seconde hypothèse est aussi vraisemblable : on sait cependant que HÉDON a démontré que l'action globulicide de certains alcaloïdes, la solanine en particulier, s'exerce mieux en milieu alcalin qu'en milieu acide et que des globules soumis d'abord à l'action de très petites quantités d'acide chlorhydrique sont protégés dans une certaine mesure vis-à-vis de ces agents hémolysants. Nous ne savons pas encore si ces données extrêmement intéressantes sont susceptibles d'extension et si elles affectent le caractère de véritables lois.

Ces réserves faites, nous avons tenté de résoudre ce problème en étudiant les modifications apportées à une urine par la neutralisation, et en nous adressant aux composants auxquels l'urine doit son acidité. Tout d'abord, il faut remarquer que l'intensité de l'action hémolysante semble nettement en rapport avec l'intensité de l'acidité.

L'urine normale acide additionnée de lessive de soude jusqu'à neutralisation au papier de tournesol n'est plus globulicide ; l'addition de lessive de soude jusqu'à neutralisation à la phénol-phtaléine est également suffisante pour supprimer l'action globulicide (on sait que la neutralisation appréciée par le tournesol est difficile et un liquide peut paraître neutre au tournesol et être encore acide par la phénol-phtaléine ou inversement).

Ce fait de la disparition de la propriété globulicide, après neutralisation par la soude, n'a qu'une valeur relative ; en effet, l'addition de soude ne modifie pas seulement le liquide au point de vue de son acidité, et elle peut agir directement sur un composant non acide.

L'addition à une urine acide de carbonate d'ammo-

niaque ou de carbonate de potasse diminue considérablement l'action globulicide, mais ne la fait disparaître que difficilement.

Nous avons essayé d'ajouter à une urine dépourvue d'action hémolysante (neutre ou faiblement alcaline) de petites quantités d'acide acétique ; la propriété globulicide apparaît lorsque l'urine présente au papier de tournesol une réaction acide nette, mais ce résultat n'a pas grande valeur, car il semble dû simplement à l'acide acétique, corps qui est très hémolysant.

Action exercée par quelques composants de l'urine. — Pour ces raisons, abandonnant les corps qui n'entrent pas dans la composition de l'urine, nous avons eu recours aux substances qui, d'après les auteurs, lui donnent son acidité ; celle-ci serait due aux phosphates acides pour une part : à l'acide urique et à l'acide hippurique pour une autre part.

Le phosphate acide monobasique de soude est globulicide pour le lapin. Nous avons usé d'une solution à 1 pour 100 de ce corps. — VI gouttes d'une telle solution dans 5 centimètres cubes d'une solution chlorurée sodique à 7 pour 1 000 amènent la destruction complète en 1 heure d'une goutte de sang de lapin.

Par contre, si on se sert de solution salée à 9,1 pour 1 000, on n'obtient plus de diffusion avec la même dose. Il s'agit donc d'une action globulicide peu intense.

Prenant une urine inactive neutre ou faiblement alcaline, nous avons essayé de l'activer en l'acidifiant avec du phosphate acide de soude. Le résultat a été négatif : l'urine n'est pas devenue globulicide.

L'acide urique, peut-être, en raison de son très faible degré de solubilité, ne nous a pas donné de résultat. Il semble donc que le phosphate acide et l'acide urique ne jouent qu'un rôle relativement peu important dans la production de l'hémolyse par l'urine.

L'acide hippurique, par contre, nous a donné des résultats beaucoup plus intéressants. Il est doué, même à doses relativement faibles, d'un pouvoir hémolysant marqué.

Nous avons employé une solution faite à chaud et titrée à 0,50 pour 100 d'acide hippurique. I à II gouttes de cette solution suffisent pour amener le laquage d'une goutte de sang de lapin dans 5 centimètres cubes d'eau salée. Dans une solution à 9,5 pour 1000 l'action hémolysante un peu diminuée se manifeste encore énergique.

Il est un fait très curieux sur lequel nous voudrions attirer l'attention. Si, au lieu d'employer une dose relativement faible, on emploie une quantité plus forte d'acide hippurique les globules sont encore détruits et presque instantanément, mais le liquide, au lieu de conserver sa coloration rose, prend une teinte jaunâtre, enfumée et au spectroscope, les deux raies de l'oxyhémoglobine n'apparaissent plus, pas plus d'ailleurs que le spectre de la méthémoglobine.

L'acide hippurique n'a donc pas borné son action à la destruction du globule, il a encore transformé complètement l'hémoglobine mise en liberté.

Au-dessous d'une certaine limite (II gouttes à 1 pour 100) l'acide hippurique détruit encore les globules, mais l'oxyhémoglobine mise en liberté n'est plus modifiée. L'acide hippurique est donc doué de deux propriétés dis-

tinetes, la première de détruire, d'hémolyser les globules rouges, la dernière de transformer l'hémoglobine ; cette deuxième propriété se manifestant quand la quantité d'acide hippurique est relativement forte.

Nous devons ajouter que la teinte jaunâtre, enfumée, que nous venons de signaler est absolument analogue à celle que présentent quelquefois des urines de malades attirant l'attention par leur coloration même et dans lesquelles le spectroscope ne révèle pas la présence d'oxyhémoglobine.

L'addition d'acide hippurique à une urine neutre non globulicide rend celle-ci acide et hémolysante, mais on n'obtient pas ce résultat d'une façon constante.

Il nous est donc difficile de dire d'après ces expériences faites avec les composants acides de l'urine, si c'est à eux seuls que l'urine acide doit ses propriétés hémolysantes. Il ne faut pas perdre de vue la complexité de ces réactions et il est bien certain que, malgré tout, une urine rendue artificiellement acide *in vitro*, même par un corps pouvant entrer dans sa composition, n'est pas de valeur égale avec une urine normalement acide produit de synthèse de l'organisme. L'addition *in vitro* d'un corps comme le phosphate acide, par exemple, doit amener toute une série de réactions et de décompositions capables de modifier l'urine.

URINES PATHOLOGIQUES

Nous avons étudié le pouvoir hémolysant de l'urine

de très nombreux malades (plus de 100) atteints des affections les plus diverses. Ces urines, comme l'urine normale, sont globulicides quand elles sont franchement acides, elles sont inactives quand elles sont neutres spontanément ou neutralisées.

Cependant il faut apporter un correctif à cette règle générale ; certaines urines de malades sont globulicides (beaucoup moins cependant) malgré neutralisation de l'acidité par la soude.

Il semble donc qu'il puisse y avoir dans l'urine provenant de malades d'autres facteurs que l'acidité susceptibles de provoquer l'hémolyse.

A quoi est dû, dans ces conditions où l'acidité n'y intervient pas, le pouvoir globulicide de ces urines ?

Nous avons cherché s'il fallait incriminer les pigments biliaires (on sait que la bile est globulicide) ; les urines ictériques que nous avons examinées ne nous ont pas donné de résultats favorables à cette hypothèse ; peut-être ces urines, quoique riches en pigments, étaient-elles pauvres en acides biliaires.

Les matières colorantes de l'urine sont d'après M. BOUCHARD douées d'une grande toxicité ; nous avons décoloré des urines par le noir animal : elles ont perdu leur action globulicide, mais le noir animal retient beaucoup d'autres substances que les matières colorantes ; il enlève par exemple l'acidité de l'urine, quand on opère avec une urine normale acide et ce fait interdit une conclusion ferme, quand on opère avec une urine pathologique.

Nous nous sommes demandé s'il n'y avait pas dans

quelques cas, principalement quand il s'agit d'urines albumineuses, passage dans l'urine de l'alexine du sérum, alexine qui, comme nous l'avons vu, est hémolysante pour les globules de lapin. Le chauffage préalable à 58° qui détruit l'alexine permet de trancher cette question. Le chauffage ne diminue pas d'une façon appréciable l'action hémolysante d'une urine normale acide ; il diminue parfois d'une façon marquée l'action hémolysante d'une urine pathologique, mais ne la fait jamais disparaître complètement, le chauffage à 100° ne détruit pas non plus cette substance globulicide ; et de plus, la diminution n'est pas en rapport avec la quantité d'albumine coagulée. On ne peut donc admettre que l'action globulicide même dans des cas rares soit due exclusivement au passage de l'alexine dans l'urine.

Nous sommes donc forcés de conclure que si l'action globulicide des urines normales paraît liée à leur acidité, l'action hémolysante de quelques urines pathologiques semble indépendamment de l'acidité en relation avec la présence d'une ou plusieurs des nombreuses substances capables de passer dans les urines au cours des maladies. Nous aurions dû, pour arriver à un résultat précis, étudier le mode d'action de beaucoup de produits (indican, peptones, créatine, pepsine, etc.) ; nous avons dû y renoncer à cause des difficultés considérables de technique que présentent ces recherches.

Action de l'urine pure sur les globules du lapin. — Nous avons étudié jusqu'à présent l'action hémolysante des urines humaines sur les globules du lapin en nous plaçant dans des conditions expérimentales spéciales

ayant pour but d'éviter sûrement une hémolyse par osmo-nocivité et nous avons pu, par ce procédé, déterminer le pouvoir hémolysant vrai des urines normales et pathologiques. Que se passe-t-il quand, au lieu d'opérer dans ces conditions, on expérimente avec l'urine pure, quand on verse simplement des globules à même l'urine ?

S'il s'agit d'une urine non globulicide, les globules ne s'y détruisent que si cette urine a un Δ notablement supérieur à $-0^{\circ},55$ indiquant une teneur en molécules qui dépasse la réaction limite d'HAMBURGER ($0^{\circ},44$ à $0^{\circ},48$ pour 100 de NaCl). Nous rentrons ici dans les faits d'hémolyse par osmo-nocivité (dans lesquelles intervient de plus le facteur de l'urée) et qui n'ont rien à voir avec l'action globulicide vraie d'une substance toxique acide ou autre. S'il s'agit d'une urine globulicide et que le Δ soit très bas les globules n'y subissent souvent aucune destruction. Pourquoi ? probablement parce qu'ils sont en quelque sorte protégés par l'hypertonie du milieu (congelant à $-1^{\circ},50$ en moyenne) contre une action globulicide qui n'est pas toujours très intense.

Mais si l'urine congèle aux environs de $-0^{\circ},55$ les conditions changent, le globule est dans un milieu isotonique, les substances globulicides reprennent leurs droits et l'hémolyse se produira indépendamment de toute action osmo-nocive (ce que montre bien le dosage des chlorures). Les urines ramenées à l'isotonie par addition d'eau distillée sont dans ce cas.

En résumé donc, nous avons appris par l'étude détaillée de l'hémolyse des globules de lapin par l'urine que celle-ci est capable d'exercer deux actions aboutissant

toutes deux à la destruction globulaire : une action osmoticque par défaut de concentration (urine congelant à $-0^{\circ},30$ par exemple), une action globulicide vraie indépendante de l'isotonie due à une ou plusieurs substances globulicides. Cette constatation de l'existence dans l'urine de substances globulicides pour les hématies du lapin est une nouvelle preuve de leur toxicité surabondamment démontrée par M. BOUCHARD et ses élèves. C'est plutôt la démonstration d'une des manières d'être multiples de cette toxicité, mise en lumière pour un élément isolé, le globule rouge. L'action meurtrière exercée par ces substances pouvant entrer en ligne de compte pour une part plus ou moins importante dans la production des accidents et de la mort quand on injecte des urines isotoniques.

Nous avons résumé ci-dessous, sous forme de tableaux, les résultats de quelques expériences que nous avons faites avec les globules du lapin. Ces recherches ont porté sur de très nombreux échantillons d'urine provenant de 14 sujets sains et de plus de 80 malades. Nous n'avons rapporté que les principales, jugeant de peu d'intérêt d'aligner des séries d'urines acides globulicides ou inversement, surtout quand il s'agit d'urines de malades qui alors se comportent comme des urines normales.

Chaque urine a été essayée par addition à 5 centimètres cubes de solution de NaCl à 7 pour 1 000 de quantités variant de II à XII gouttes d'urine pour 1 goutte de sang de lapin.

URINES NORMALES

1° *Acides.*

Pa... Très acide. — II = grosse hémolyse, V gouttes = la-
quage.

Ca... Très acide. VI = grosse hémolyse.

Lh... — VI —

Bo... — VI —

Fr... Franchement acide IV et VI hémolyse franche.

2° *Urines neutres* (la plupart émises après le repas).

Pa... V = aucune hémolyse.

Ca... VIII, XII = aucune hémolyse. D 1016.

Ma... X gouttes, aucune hémolyse.

Boca... X — —

Bo... X — —

On... X — —

Fl... X — —

3° *Urines faiblement acides.*

Lh... XII = aucune hémolyse.

... XII = —

URINES NORMALES NEUTRALISÉES

6. Pa... Urine franchement acide donnant une hémolyse forte avec VI gouttes après neutralisation par le carbonate d' AzH^3 légère hémolyse avec X gouttes.

1. Be... Urine acide donnant une hémolyse avec VI gouttes, après neutralisation par la soude VII = 0.

2. Mo... Urine acide donnant une hémolyse franche avec VII gouttes, neutralisée par la soude VII = 0.

5. B... Urine très acide donnant une hémolyse totale avec V gouttes, alcalinisée au carbonate d' AzH^3 , très légère hémolyse avec X gouttes.

3. Bo... Acide forte hémolyse avec VI gouttes.

Neutralisée par la soude VI = 0.

4. I.h... Acide donnant une hémolyse franche avec IV gouttes.
après neutralisation par la soude X = aucune hémolyse.

URINES NORMALES NEUTRES ACIDIFIÉES

1° Par le phosphate acide de soude.

Urine normale faiblement alcaline additionnée de phosphate acide pas hémolysante.

2° Par l'acide hippurique.

Urine normale neutre ne donnant pas d'hémolyse.

Addition d'acide hippurique dans la proportion de 1,30 pour 1000 d'urine.

X gouttes de cette urine donnent une hémolyse franche dans 5 centimètres cubes solution salée à 7 pour 1000.

URINES PATHOLOGIQUES S'ÉCARTANT DU TYPE HABITUEL

1° *Urines neutres globulicides.*

Woillez. — Homme.

Fièvre typhoïde en cours. 9 novembre 1900.

Urine légèrement alcaline.

Hémolyse nette avec VI gouttes d'urine.

Beau, 9. — Homme. 27 octobre 1900.

Pneumonie du sommet en résolution.

Pas d'albumine. Urine alcaline $\Delta = -1^{\circ},42$.

IV = hémolyse légère. — VI hémolyse franche.

Damaschino, 11. — Homme. 5 novembre 1900.

Néphrite chronique interstitielle.

Urine alcaline. $\Delta = -0^{\circ},53$, NaCl = 5,7.

VI = hémolyse franche.

Damaschino, 12. — Homme. 5 novembre 1900.

Néphrite chronique. — $\Delta = 1^{\circ}, 14$, NaCl = $-10^{8r}, 3$ pour 1000.

Urine alcaline.

VI = hémolyse franche.

2° Urines acides conservant une action globulicide après neutralisation.

Homme.

Néphrite chronique. Myocardite.

Urine acide alcalinisée par la soude (alcalinisation appréciée par la phénolphthaleïne.

Ch., 26. — Homme. 2 novembre 1900.

Pneumonie en défervescence.

Urine acide donnant une hémolyse forte avec VI gouttes, après neutralisation par la soude, hémolyse nette avec VI gouttes.

Wollez, 9. — Homme.

Pneumonie du sommet.

Urine acide — II gouttes = hémolyse franche. — IV = laquage, après alcalinisation par le carbonate d'AzH³.

II = hémolyse faible. — IV = hémolyse forte.

Corvisart, 15. — Homme.

Pneumonie en défervescence. — $\Delta = -1^{\circ}, 74$.

Hémolyse forte avec VI gouttes, après neutralisation par la soude VI = hémolyse nette.

Néphrite chronique.

Urine acide très globulicide.

On ajoute de la soude jusqu'à obtenir au papier de tournesol une teinte identique à celle donnée par une urine normale faiblement acide et faiblement globulicide.

L'urine ainsi traitée donne encore une énorme diffusion avec VI gouttes, il semble donc qu'il y a autre chose que l'acidité en jeu.

ACTION DE LA CHALEUR SUR QUELQUES URINES PATHOLOGIQUES

Néphrite saturnine — polyurie — urine claire. — $D = 1\ 005$
(les urines normales sont modifiées d'une manière insignifiante).

Chauffard, 24. — Homme. 4 octobre 1900.

Léger nuage d'albumine.

Non chauffée — IV — VIII — X gouttes donnent une hémolyse proportionnelle au nombre de gouttes.

Chauffée à 58° , pas d'hémolyse avec XV gouttes.

Chauffée 10 minutes à 68° , puis filtrée.

$X = 0$.

Damaschino, 16. — Homme.

Néphrite chronique.

Albuminé en quantité moyenne.

Non chauffée — IV — VIII — X gouttes donnent une hémolyse proportionnelle au nombre de gouttes.

Chauffée 10 minutes à 58° IV ne donnent plus d'hémolyse.

X donnent une hémolyse légère.

Blache, 9. — Femme. 9 octobre 1900.

Néphrite chronique.

Léger nuage d'albumine.

VI hémolyse franche assez forte, après chauffage à 100° le résultat est le même.

Blache, 9. — Femme. Fièvre typhoïde probable.

Acide. Disque assez épais d'albumine.

Avec VI gouttes, hémolyse forte.

Avec chauffage à 100° , hémolyse un peu moins forte.

Homme. — Congestion pulmonaire.

Hémolyse faible avec X gouttes.

Après chauffage à 58° pendant 10 minutes, hémolyse moins forte.

ACTION EXERCÉE PAR L'URINE SUR LES GLOBULES DE L'HOMME

Les recherches que nous avons faites nous ont montré que l'urine humaine peut exercer son action hémolytante sur les hématies de l'homme suivant les deux modes que nous venons d'étudier pour les globules de lapin : action osmo-nocive simple, action globulicide vraie.

Il importe de rappeler que les globules humains, indépendamment des recherches que nous avons faites sur les urines, nous ont toujours paru beaucoup plus résistants vis-à-vis des différents agents globulicides que les globules du lapin et que la résistance globulaire est variable avec les individus.

Action hémolysante par osmo-nocivité. — Ce que nous avons dit plus haut sur les conditions de l'osmo-nocivité nous permettra d'être bref en ce qui touche les globules humains. Plus résistants toujours que ceux du lapin, ils perdent cependant leur hémoglobine quand on les place dans une urine dont la concentration moléculaire est notablement inférieure à celle du sérum sanguin, dont le Δ est très élevé.

MM. SABRAZÈS et FAUQUET ont signalé récemment le fait chez des malades soumis au régime lacté dont l'urine avait un Δ élevé et une teneur en chlorures très faible (1 à 3 grammes par litre).

Ils font remarquer qu'on peut ajouter de l'urée à de telles urines sans leur ôter leur propriété de laquer les globules. Les propriétés particulières de l'urée sur lesquelles

nous avons déjà insisté nous permettent de comprendre ce résultat. L'urine d'enfants nourris au sein présente les mêmes particularités d'après ces auteurs : dans un de leur cas, une urine congèle à $0^{\circ},16$ et contient $0^{\text{gr}},93$ de chlorure par litre ; elle se rapprochait par conséquent beaucoup de l'eau distillée.

Nous avons eu l'occasion de constater, comme MM. SABBRAZÈS et FAUQUET, de semblables hémolyses *in vitro* dans des cas analogues ; mais, il ne faudrait évidemment pas considérer le régime lacté comme la cause de cette propriété osmo-nocive ; celle-ci apparaît simplement quand l'urine a une concentration moléculaire faible, les polyuries simples par exemple sont tout aussi bien capables de donner des urines peu denses, qui seront hémolysantes par osmo-nocivité.

L'expérience peut être faite à coup sûr quand le thermomètre a monté un Δ très élevé comme $-0^{\circ},30$ par exemple (1).

Action globulicide vraie. — L'urine humaine peut-elle, quand l'osmo-nocivité n'est certainement pas en cause, être hémolysante pour le globule de l'homme ?

— Oui, mais dans des cas assez rares.

Nos expériences avec les globules humains ont été beaucoup moins nombreuses que celles qui avaient trait aux globules de lapin, ce qui se comprend facilement ; ces recherches ont porté sur l'action en solutions salées de

(1) Le densimètre peut déjà fournir une présomption et une urine qui a 1 002, 1 003 de densité se comportera vis-à-vis du globule comme de l'eau distillée.

l'urine, sur l'action de quelques-uns de ses composants, enfin sur l'action d'urines pures que le dosage des chlorures et la détermination du point cryoscopique nous démontraient incapables d'agir par l'osmo-nocivité seule.

A. — *Action de l'urine en solutions salées.* — Plusieurs urines normales acides, très globulicides pour le lapin, sont restées sans action sur les globules humains normaux, même à des doses relativement élevées : XII gouttes d'urine dans 5 centimètres cubes d'eau salée.

Des urines provenant de malades donnent quelquefois une hémolyse dans les mêmes conditions, mais toujours beaucoup moins forte qu'avec des globules de lapin. Ainsi l'urine d'une malade atteinte de lymphadémie avec leucémie qui laquait les globules de lapin dans un mélange de 5 centimètres cubes d'eau salé et XI gouttes urine donnait avec du sang humain normal une hémolyse nette dans les mêmes conditions d'expérience.

En raison de la résistance globulaire plus marquée des globules humains, il est probable que cette différence doit tenir, non pas à l'abstence, mais à l'insuffisance quantitative de substances globulicides capables de détruire les globules humains.

B. *Action de quelques composants.* — En effet, parmi les composants habituels de l'urine, il en est au moins un qui est nettement globulicide pour l'homme.

Tandis que le phosphate acide monobasique, l'acide urique, l'urate de soude semblent dénués de toute action, l'acide hippurique est franchement hémolysant, et on retrouve, en opérant avec les globules humains, la

curieuse particularité que nous avons déjà signalée de la disparition secondaire de l'hémoglobine quand on emploie une dose forte.

C. *Action hémolysante vraie de l'urine pure.* — Trop faible souvent pour pouvoir se manifester dans les dilutions étendues d'urine dans de l'eau salée physiologique, cette action globulicide vraie peut être nette dans l'urine pure, isotonique. Ce fait trouve son explication dans les expériences d'HÉDON qui a étudié le mode d'action de diverses substances globulicides (alcaloïdes, sérum).

Les recherches d'HÉDON ont montré qu'une quantité donnée d'une substance hémolysante mise en présence de globules rouges pourra les détruire ou non suivant la quantité de sang employée. Si celle-ci est forte, les globules se partagent en quelque sorte l'hémolysine, tous sont frappés, aucun n'est détruit.

Si la quantité de sang est faible, les globules sont détruits.

Que se passe-t-il quand nous exposons 1 goutte de globules à l'action de V ou X gouttes d'urine diluée dans 5 centimètres cubes d'eau salée ; ces globules sont nombreux, ils sont touchés par le corps globulicide, mais non détruits.

Mettons la même quantité de sang dans 3 centimètres cubes d'urine (à condition qu'elle ait un Δ voisin de l'isotonie), la quantité de substance globulicide est beaucoup plus considérable, les globules sont relativement par contre moins nombreux : ils sont détruits. L'expérience montre, en effet, que dans ces conditions déterminées qui se trouvent parfois réalisées au

cours d'évolution d'une maladie, une urine pure est hémolysante pour le sang humain quoique sa concentration moléculaire envisagée seule, et sa teneur en chlorures puisse faire attendre le contraire.

Un malade atteint de néphrite chronique, CHARITÉ, DAMASCHINO n° 11, émet le 3 décembre 1900 une urine légèrement acide dont le $\Delta = -0^{\circ},54$; $\text{NaCl} = 4,8$ pour 1000 ; cette urine est hémolysante à l'état de pureté pour le sang humain.

Dans un autre cas de néphrite chronique, CHARITÉ, BOULLAUD, 15, l'urine congelant également à $-0^{\circ},54$ contenant $4^{\text{gr}},7$ de chlorures est hémolysante également et laque le sang.

Dans ces cas, l'hémolyse ne peut être le fait seul de l'osmo-nocivité, car on sait que les hématies normales commencent à perdre leur hémoglobine seulement dans des solutions de NaCl contenant 4,3 à 4,8 pour 1000 de ce sel (réaction limite d'HANBURGER). En admettant donc que ces urines ne soient composées que de chlorures et d'urée, on ne devrait pas y observer d'hémolyse franche. A plus forte raison en tenant compte des autres substances qui entrent dans leur composition et qui contribuent à abaisser le point de congélation.

En résumé, l'urine normale ne paraît pas contenir de substance globulicide capable de détruire *in vitro* en dehors de toute action osmo nocive les globules humains normaux.

L'urine peut quelquefois être globulicide à l'état *pathologique*. Cette action toujours faible s'exerce au maximum quand les globules sont placés dans une urine

pure, isotonique, impuissante à provoquer l'hémolyse par osmo-nocivité.

ACTION DE QUELQUES COMPOSANTS DE L'URINE SUR LES
GLOBULES HUMAINS

Acide urique. Urate de soude, pas d'action.

Phosphate acide monobasique de soude.

Solution employée à 1 pour 100.

Action nulle avec VI et X gouttes de cette solution dans 5 centimètres cubes d'eau salée à 7 pour 1000.

Acide hippurique.

Solution employée = 0,50 pour 100.

Il gouttes de cette solution dans 5 centimètres cubes, solution NaCl à 7 pour 1000 et 1 goutte de sang humain = grosse hémolyse, la teinte d'hémoglobine persiste.

III gouttes de cette solution — destruction totale.

IV — — — dans 5 centimètres cubes de solution NaCl à 9 ; globules humains normaux — hémolyse totale en 10 minutes, la coloration de l'hémoglobine disparaît.

ACTION DE L'URINE NEUTRE ACIDIFIÉE AVEC L'ACIDE
HIPPURIQUE

1° Urine normale alcaline sans aucun pouvoir hémolysant.

On acidifie par l'addition d'acide hippurique jusqu'à production de teinte rose faible au tournesol.

5 centimètres cubes solution à 7 pour 1000 — X gouttes d'urine — globules humains normaux = hémolyse nette.

2° Urine normale neutre non globulicide — additionnée d'acide hippurique dans la proportion de 1,30 pour 1000 d'urine.

5 centimètres cubes solution à 7 : X gouttes urine — globules humains normaux = hémolyse.

XV gouttes hémolyse avec secondairement teinte jaunâtre enfumée.

Les faits que nous avons étudiés dans ce chapitre nous ont révélé des propriétés encore inconnues de l'urine qui, au premier abord, peuvent paraître pures curiosités de laboratoire. Bien qu'incomplètement éclaircis encore dans leur cause, ces faits peuvent nous être d'une grande utilité par leur connaissance seule. En effet ils nous permettent d'envisager la possibilité d'une destruction globulaire non plus réalisée *in vitro* par l'expérimentation mais s'accomplissant *in vivo* et effectuée par les hasards d'évolution d'un processus morbide, donnant lieu alors à la production d'une véritable hémoglobinurie d'un type spécial : l'hémoglobinurie d'origine urinaire.

On trouvera plus loin l'exposé des cas de ce genre qu'il nous a été donné d'observer.

CONSIDÉRATIONS SUR LES HÉMOGLOBINURIES

Cette longue étude des conditions de l'hémolyse par les différents liquides de l'organisme nous amène nécessairement à parler de la question encore si controversée des hémoglobinuries.

Nous n'avons nullement l'intention d'essayer de faire la lumière sur ce sujet qui a déjà retenu l'attention de nombreux observateurs. Nous voulons seulement tirer des faits exposés ci-dessus quelques déductions pratiques.

Le syndrome décrit en clinique sous le nom d'hémoglobinurie est caractérisé par la présence du pigment sanguin normal ou transformé en méthémoglobine dans l'urine et par l'absence de globules dans ce liquide.

Ce syndrome peut se rencontrer au cours de maladies infectieuses graves comme la variole hémorragique, au cours de certaines intoxications (par l'acide pyrogallique par exemple) enfin, il constitue le symptôme fondamental de la maladie qu'on désigne sous le nom d'hémoglobinurie paroxystique essentielle.

Trois théories ont été proposées pour expliquer l'hémoglobinurie : une théorie urinaire complètement abandonnée aujourd'hui d'après laquelle l'hémoglobinurie serait une hématurie transformée par destruction des globules dans l'urine : une théorie rénale qui place dans le rein le lieu de la mise en liberté de l'hémoglobine : une théorie sanguine enfin qui a reçu la sanction des nombreuses expériences et qui admettant la destruction des hématies dans les vaisseaux considère l'hémoglobinurie comme la conséquence, la suite d'une hémoglobinhémie préalable nécessaire. D'après ce que nous avons vu, nous croyons qu'on ne peut appliquer indifféremment à tous les cas l'une quelconque de ces théories et qu'il importe d'établir des distinctions entre les hémoglobinuries.

A notre avis, il existe incontestablement des *hémoglobinuries d'origine urinaire* et la théorie proposée par VAN ROSSEN, il y a plus de 20 ans, est susceptible de s'appliquer à un certain nombre d'observations.

Ce que nous avons dit de l'action *in vitro* de l'urine pure sur les globules humains montre que, dans cer-

tains cas, ce liquide agissant soit par osmonocivité, soit par action globulicide vraie est parfaitement capable de détruire les hématies. Si donc on peut faire une urine hémoglobinurique *in vitro*, il n'est pas surprenant que les hasards d'évolution d'un processus morbide puissent aboutir au même résultat dans les voies urinaires (vessie ou arbre urinaire supravésical). Qu'une hématurie se produise dans une urine capable d'hémolyser les globules et on aura une urine hémoglobinurique et non hématurique.

Nous avons eu l'occasion de vérifier le fait en clinique et d'observer au lit du malade cette variété d'hémoglobinurie d'origine urinaire.

OBSERVATION I. — Charité, salle Bouillaud, n° 15 (Observation publiée à la *Société médicale des hôpitaux*).

Ce malade atteint de néphrite chronique émet le 2 décembre 1900 des urines rouges dont le $\Delta = -0^{\circ},79$ et qui centrifugées ne donnent pas de globules. Le spectroscope, au contraire, montre les deux raies caractéristiques de l'oxyhémoglobine.

Le lendemain 3 décembre, les urines sont encore colorées en rose ; centrifugées, elles donnent quelques globules au fond du tube et restent colorées en rose ; les deux raies de l'oxyhémoglobine sont encore constatées. L'examen cyoscopique donne un Δ de $-0^{\circ},54$. La teneur en chlorures est de $4^{\text{gr}},7$ pour 1000.

Le sérum obtenu après coagulation du sang recueilli par piqûre du doigt est incolore ; quelques gouttes de sang recueillies dans un peu d'eau salée à 9,1 pour 1000 et centrifugées aussitôt donnent une dilution du plasma complètement incolore.

L'urine est hémolysante à l'état de pureté pour le sang de malade et aussi pour le sang d'un individu normal.

Dans cette observation l'absence d'hémoglobihémie

d'une part, ce fait que l'urine est hémolysante de l'autre semblent bien prouver l'origine urinaire de l'hémoglobinurie.

Ici, l'hémolyse est le fait d'une substance globulicide, car la teneur en chlorures ne permet pas d'admettre une destruction globulaire par action osino nocive seule.

De telles observations sont-elles exceptionnelles ?

Aussi complètes que celle-ci peut-être : mais il n'est pas très rare par contre, d'observer des cas mixtes pourrait-on dire, établissant la transition entre l'hématurie et l'hémoglobinurie. Une urine est hémorragique on centrifuge : on trouve des globules en quantité variable et l'urine reste fortement colorée en rose et donne le spectre de l'oxyhémoglobine.

Avant de citer et de discuter deux de ces faits, nous ne pouvons nous empêcher de faire remarquer qu'on trouve notée la présence de globules rouges dans plusieurs observations publiées d'hémoglobinurie.

^ OBSERVATION II

M^{me} H..., 60 ans, arthritique ; goutteuse. Gros fibrome utérin stationnaire depuis de longues années, de temps à autre, crises d'hématurie qui ont débuté il y a un an et qui sont nettement influencées par la marche, les courses en voiture. Bon état général, cliniquement pas de néoplasme ; pas de cystite, pas de pus dans l'urine.

Il s'agit vraisemblablement d'hématuries d'origine calculeuse. Le 16 mai 1901, la malade a une hématurie.

Urine rouge, albumineuse, neutre ou légèrement acide, densité = 1 025, Δ = 1°, 64, chlorures = 14 grammes pour 1000

Après centrifugation, l'urine reste colorée et conserve au spectroscope les deux raies de l'oxyhémoglobine. Le dépôt obtenu après centrifugation est composé de gloules rouges et de nombreux globules blancs.

Cette urine n'est pas hémolysante pour les globules qu'on y ajoute ; comment comprendre alors la présence d'oxyhémoglobine ?

L'origine rénale de l'hématurie paraissant certaine, l'hémoglobine n'a pu être mise en liberté qu'au niveau du rein ou au-dessous. Au niveau du rein la mise en liberté est possible, mais alors par un mécanisme qui nous échappe complètement.

Au-dessous du rein elle est explicable.

L'urine que nous avons examinée avait une teneur en chlorures élevée, mais rien ne nous dit que pendant toute la durée de l'hémorragie rénale (bassinets ou ailleurs peu importe), la composition de l'urine a toujours été la même et qu'elle n'a pas pu être à un moment hémolysante, ce qui expliquerait la présence d'oxyhémoglobine dans une urine qui ne devrait pas en contenir.

Ce fait de la composition variable de l'urine suivant les moments est bien connu.

D'autre part, l'absence d'action hémolysante *in vitro* n'est pas un argument suffisant pour dire qu'un liquide, une urine dans l'espèce, n'a pas été hémolysant.

Que nous apprend l'expérimentation (HEDON, BORDET) ; qu'en ajoutant peu à peu à une quantité donnée d'une substance hémolysante des quantités fractionnées de globules, ceux-ci sont détruits, mais qu'ils épuisent la substance

hémolysante et que vient un moment où les globules restent intacts.

Pareille explication pourrait s'appliquer à l'observation ci-dessous où l'urine fortement teintée d'hémoglobine n'est pas hémolysante et où le lieu de la mise en liberté de l'hémoglobine est certainement la vessie, puisqu'il s'agit d'une cystite.

OBSERVATION III. — Salpêtrière, salle Chardon-Lagache, n° 15.

Femme de 65 ans, atteinte de tabes et de cystite chronique déjà traitée en 1887 à Necker par M. Guyon qui lui fit à cette époque une taille suivie de drainage par la voie vaginale. Depuis deux mois sont venues s'ajouter à la fréquence et à la douleur qui ont toujours persisté avec des inégalités des hématuries fréquentes revenant sans cause, accompagnées de douleurs vésicales. Ces symptômes joints à un amaigrissement lent font penser à un néoplasme possible greffé sur une cystite ancienne.

Le 23 *septembre* 1901, la malade a une crise d'hématurie.

Échantillon d'urine fraîche. Alcaline, fétide, rouge :

$$\Delta = - 0^{\circ},52 ; \text{NaCl} = 3^{\text{gr}},8.$$

Centrifugée, elle donne un dépôt composé de globules rouges et de pus.

Après centrifugation, urine rose donnant le spectre de l'oxy-hémoglobine au spectroscope.

L'urine n'est pas hémolysante.

Il faut ici évidemment tenir compte d'un facteur surajouté, l'infection vésicale. — Le fait reste : cette urine détruisait les globules partiellement dans la vessie, elle ne les détruit pas *in vitro*, elle avait donc un pouvoir qu'elle a perdu.

M. BARD (de Genève) a fait allusion récemment à ces faits mixtes d'urines hématuriques contenant de l'hémoglobine, hémolysantes, ou ayant été hémolysantes. D'après les cas qu'il a observés, il est porté à se demander s'il n'y a pas de relation entre la présence d'hémoglobine et l'origine cancéreuse du sang. La dernière de ces observations paraît lui donner raison, mais la seconde ne semble pas plaider en faveur de cette hypothèse et les arguments que nous avons donnés suffisent, croyons-nous, à l'expliquer, sans faire intervenir une action lysinante spéciale due à un cancer.

Existe-t-il des hémoglobinuries d'origine rénale. — La chose est possible et on a même soutenu (VIVENZA) que le rein est doué de propriétés hémolysantes. Les hémoglobinuries qui surviennent au cours du mal de BRIGHT ne sont peut-être pas toutes susceptibles de rentrer dans le groupe des hémoglobinuries d'origine urinaire et il est possible que dans certains cas la mise en liberté de l'hémoglobine soit due au rein, par un mécanisme qui nous échappe totalement d'ailleurs.

Il y a enfin des hémoglobinuries d'origine sanguine (en particulier l'hémoglobinurie paroxystique essentielle) dont la vraie cause est encore inconnue. L'expérimentation a reproduit des hémoglobinuries précédées d'hémoglobinhémie en injectant des substances globulicides variées à l'animal. Ces recherches ont déterminé le rôle du rein dans l'élimination du pigment: elles ont montré la nécessité d'une lésion rénale au moins minime (MURRI) et permis de calculer la quantité nécessaire de pigment mis en liberté dans le plasma (1/60 PONFICK) pour que l'hémoglobinurie

apparaisse. Mais en tout cela, elles n'ont fait que montrer par analogie quel pouvait être en partie le mécanisme de l'hémoglobinurie chez l'homme. Les recherches cliniques faites sur les malades peuvent, se résumer en quelques mots. D'une part elles ont montré l'existence d'hémoglobinhémie (1) pendant la crise; d'autre part, qu'on pouvait par le refroidissement local amener en dehors de la crise une hémoglobinhémie dans un doigt serré dans une ligature (expérience d'EHRlich) enfin que les globules ont une résistance diminuée (cas de VAQUEZ et MARCANO; de VAN THOFF, de MANNABERG et DONATH. Théorie de CHVOSTECH) et que le rôle du froid est considérable dans la production d'une crise.

En réalité, l'expérience d'EHRlich, de même que la redissolution du caillot signalée par M. HAYEM ne sont que l'expression de la diminution de la résistance globulaire et l'hémoglobinhémie reconnaîtrait pour cause une fragilité spéciale des globules. Mais celle-ci ne suffit pas et pour que les globules se détruisent brusquement et rapidement en grand nombre (crise d'hémoglobinurie), il faut bien admettre l'intervention momentanée d'un agent globulicide. Celui-ci pour EHRlich aurait sa source dans la paroi vasculaire elle-même qui sécréterait une substance « cythémolytique ».

Il est difficile de penser que les différentes substances que nous avons étudiées dans le sérum (normales : alexine, antihémolysines, anormales : sensibilisatrice pour les globules humains) restent indifférentes dans la production de cette crise. C'est évidemment dans cette voie que doivent porter ces recherches pour lesquelles le fait récent rapporté

par M. MICHAELIS d'hémoglobinurie consécutive à la résorption d'un épanchement sanguin chez une femme est une indication précieuse.

Pour les raisons que nous avons exposées et d'après les observations que nous avons rapportées, nous croyons qu'il est utile dans un cas d'hémoglobinurie d'ajouter aux procédés d'investigation habituels et qui conservent toute leur valeur :

La détermination du point cyoscopique de l'urine ;

La détermination des chlorures et la recherche de la réaction ;

L'épreuve de l'hémolyse par addition à l'urine centrifugée d'une goutte du sang du malade.

Ces épreuves, si elles sont négatives, permettront d'éliminer sûrement l'origine urinaire de l'hémoglobinurie qui est possible et c'est alors l'étude minutieuse des propriétés du sérum qui permettra peut-être d'éclaircir l'obscurité de cette difficile question.

CONCLUSIONS

Le sérum humain est hémolysant *in vitro* pour les globules du lapin ; cette hémolyse supprimée par le chauffage à 55°-58° est due à une substance analogue aux alexines décrites dans le sérum des animaux. Cette alexine ne disparaît pas du sérum même au cours de maladies graves mortelles.

Elle est susceptible de variations quantitatives limitées qui semblent pour une part individuelles, pour une autre part dépendantes de l'état de santé ou de maladie sans qu'on puisse établir de relations nettes entre telle modification quantitative et tel ou tel groupe de maladies.

Les liquides de pleurésie et d'ascite sont doués de propriétés hémolysantes pour les globules du lapin, qui en raison de leurs caractères doivent être aussi attribuées à la présence en quantité très variable d'alexine dans ces liquides. L'alexine est souvent dans les liquides pathologiques en quantité moindre que dans le sérum.

Le sérum humain contient à côté de la substance hémolysante une ou plusieurs substances susceptibles de s'opposer dans une certaine mesure à l'action de celle-ci. Cette action anti-hémolysante paraît constante mais elle est d'intensité très inégale suivant les individus. Cette

variabilité est indépendante de la variabilité de l'alexine : un sérum riche en alexine peut être pauvre en substance anti-hémolysante.

*
* *

Le sérum humain et les liquides pathologiques peuvent être doués vis-à-vis des globules humains de plusieurs propriétés altérantes contrairement à ce qu'on observe dans une même espèce animale :

Une propriété agglutinante fréquente dans le sérum des malades, rare dans les exsudats ; cette propriété peut s'observer dans beaucoup de maladies, elle ne semble constante dans aucune, mais est surtout fréquente dans la tuberculose pulmonaire ;

Une propriété hémolysante qui est beaucoup plus exceptionnelle : elle doit être en raison de ses caractères attribuée à l'intervention de l'alexine vis-à-vis de laquelle le globule humain est donc perméable. L'étude de plusieurs sérums et liquides pathologiques détruisant les hématies normales nous a révélé que par contre ils respectaient les globules des malades.

On peut quelquefois y mettre en évidence une sensibilisatrice spéciale pour les globules humains. Dans d'autres cas on ne peut y arriver.

Ces liquides hémolysants chauffés à 58° et ainsi privés de leur alexine exercent une action protectrice, anti-hémolysante très nette, qui peut aider à comprendre ce fait que les hématies de ces malades ne sont pas altérées dans un sérum qui détruit les globules d'un individu normal.

Ces différentes constatations ne permettent pas

d'attribuer à une lysine spéciale d'origine cancéreuse encore problématique les propriétés hémolysantes dont étaient doués les liquides d'ascite ou de pleurésie que nous avons étudiés.

L'urine humaine normale acide est douée *in vitro* de propriétés globulicides vis-à-vis des hématies du lapin. Le chauffage préalable à 58° ne supprime pas cette action globulicide qui est cependant complètement distincte de toute modification isotonique, et s'exerce par l'intermédiaire d'une ou plusieurs substances globulicides vraies. En dehors de l'acidité qui semble jouer un rôle capital dans cette destruction, l'urine peut encore à l'état pathologique être douée de propriétés hémolysantes vis-à-vis des hématies du lapin.

Les hématies de l'homme beaucoup plus résistantes que celles du lapin peuvent *in vitro* laisser diffuser leur hémoglobine dans l'urine, lorsque celle-ci ayant un point de congélation voisin de l'isotonie peut mettre en jeu son action globulicide vraie.

Cette hémolyse peut dans quelques cas s'observer *in vivo* réalisant ainsi un type très spécial d'hémoglobinurie : *l'hémoglobinurie d'origine urinaire*.

Vu :

Le président de thèse,
HUTINEL.

Vu :

Le doyen,
M. DEBOVE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I

- HAMBURGER. — *Archives de Dubois-Reymond*, 1886-1887.
— *Zeitsch. für Biol.*, 1890.
— *Centralbl. für Physiol.*, 1893.
GRYNS. — *Pflügers archiv.*, 1896.
NOLFF. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900. Le mécanisme de la globulolyse.
RAOULT. — *Congrès Ass. Fr. pour avancement des sciences*, Grenoble, 1889.

CHAPITRE II

- DAREMBERG. — *Archives de médecine expérimentale*, 1891.
BUCHNER. — *Arch. für hygiene*, t. 17.
L. CAMUS et GLEY. — Action destructive du sérum d'anguille. Immunisation. *Compte rendu de l'Ac. des Sc.*, 31 janv. 1898.
Archives de pharmacodynamie, 1898.
KOSSEL. — Même sujet. *Berl. klin. woch.*, 14 février 1898.
BEFANTI et CARBONE. — *Giornale de la R. Ac. di med. di Torino*, 1898, n° 8.
BORDET. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, p. 688, et 1900, p. 257.

- GENGOU. — De l'origine de l'alexine. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901, p. 68.
- METCHNIKOFF. — Sur les cytotoxines. *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 6, 1900.
- L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris, 1901.
- EHRlich et MORGENROTH. — *Berl. klin. Woch.*, 1899-1900-1901.
- NEISSER et DOERING. — Zur kenntniss, etc., des menslichen sera. *Berl. klin. Woch.*, 3 juin 1901.
- J. CAMUS et PAGNIEZ. — Variabilité de l'alexine dans les sérums pathologiques. *C. R. Biologie*, 6 juillet 1901.
- CONRADI. — *Zeitsch. für hygiene*, 1900.
- OSTRIANINE. — Propriétés bac. du sérum sanguin pendant les maladies, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901, p. 266.
- WASSERMANN. — *Deutsch med. Woch.*, 1900.
- CHIARUTTINI. — *La Riforma medica*, 1893.
- LESNÉ. — *Thèse*, Paris, 1899.
- MULLER (Paul-Théodor). — *Ueber die antihemol. Centralbl. für bakt.*, p. 860, 1901.
- J. CAMUS et PAGNIEZ. — Existence d'une substance anti-hémoly-sante dans le sérum humain. *C. R. Biologie*, 6 juillet 1901.
- BORDET. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901, p. 303 sur l'existence de sensibilisatrices, etc...
- WIDAL et LE SOURD. — *S. Méd. des hôp.*, 1901, 5 juillet.
- HUTINEL. — Les sécrétions cellulaires. *Presse médic.*, 13 nov. 1901.

CHAPITRE III

- BORDET. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898. Sur l'agglutination, etc. 1899, même sujet.
- NOLFF. — Contribution à l'étude des sérums anti-hématiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900.
- EHRlich et MORGENROTH. — *Berl. klin. Woch.*, 1900, n° 21.

- LANDSTEINER. — *Cent. für Bakt.*, 1900. N^{os} 10-11. Zur Kenntniss der anti fermentativen, etc...
- DONATH. — *Wiener klin. Woch.*, 1900. N^o 22. Zur Kenntniss der agglutininrenden, etc...
- LO MONACO e PANICHI. — *C. R. R. Ac. Lincei*, 1900, 16 décembre. Sul fenomeno del agglutinazione, etc...
- ASCOLI. — *Clinica Medica*, 1901. N^o 1. Isoagglutine ed isolysine.
- J. CAMUS et PAGNIEZ. — *C. R. Biologie*, 2 mars 1901. D'un pouvoir agglutinant de quelques sérums humains, etc...
- ARLOING et COURMONT. — *Presse méd.*, 1^{er} sept. 1900.
- CARRIÈRE (de Lille). — Le séro-diagnostic de la tuberculose. *C. R. Biologie*, 6 juillet 1901.
- TCHISTOVITCH. — Études sur l'immunité par le sérum d'anguille. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899.
- BARD (de Genève). — Du diagnostic par l'hémolyse de la nature cancéreuse des pleurésies et des péritonites hémorragiques. *C. R. Biologie*, 16 février 1901.
- BESREDKA. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901, p. 785. Les antihémolysines naturelles.
- LAUNOIS, J. CAMUS et PAGNIEZ. — *Presse médic.*, 1902. N^o 7.

CHAPITRE IV

- J. CAMUS et PAGNIEZ. — Action globulicide de certaines urines et de quelques liquides de l'organisme (*Comptes rendus Société de Biologie*), 20 octobre 1900.
- Influence de l'acidité et de l'alcalinité sur le pouvoir globulicide des urines (*idem*), 17 nov. 1900.
- SABRAZÈS et FAUQUET. — Action de l'urine sur les globules rouges. *Société de Biologie*, 9 mars 1901.
- HEDON. — Sur l'action globulicide des glycosides et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'empêchent. *Société de Biologie*, 4 août 1900, 2 mars 1901.

- LÉPINE ROBIN HAYEN. — *Société Médicale des hôpitaux*, 1889.
VAQUEZ et MARCANO. — *Archives de médecine expérimentale*, 1896.
VAN-T-HOFF. — *Berl. klin. Woch.*, 1897, p. 745.
MANNABERG et DONATH. — *Deutsch arch. für klin med.*, 1900.
MICHAELIS. — *Soc. Méd. interne de Berlin*, novembre 1900.
-

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

**MEDISCHE AFDELING DER
UNIVERSITEITS-
BIBLIOTHEEK**



**Academisch
Ziekenhuis
LEIDEN**

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1903.

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 9 juillet 1903 à 1 heure

PAR

M. HENRI DOMINICI

GLOBULES ROUGES

ET

INFECTION

Président : M. CORNIL, Professeur.

Juges : MM. { *GILBERT, Professeur.*
 { *LETULLE, Agrégé.*
 { *MÉRY, Agrégé.*

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN (5^e arr^t)

1903

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

			MM.
Doyen.			DEBOVE.
Doyen honoraire			BROUARDEL.
			JACCOUD.
Professeurs honoraires.			FOURNIER.
			FARABEUF.
		Professeurs.	
			MM.
Anatomie			POIRIER.
Physiologie			CH. RICHET.
Physique médicale			GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale			GAUTIER.
Histoire naturelle médicale			BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales			BOUCHARD.
Pathologie médicale			HUTINEL.
			BRISAUD.
Pathologie chirurgicale			LANNELONGUE.
Anatomie pathologique			CORNIL.
Histologie			MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils			BERGER.
Pharmacologie et matière médicale			POUCHET.
Thérapeutique			GILBERT.
Hygiène			PROUST.
Médecine légale			BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie			DEJERINE.
Pathologie comparée et expérimentale			CHANTEMESSE.
			HAYEM.
Clinique médicale			DIEULAFOY.
			DEBOVE.
			LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants			GRANCHER.
Clinique des maladies syphilitiques			GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale			JOFFROY.
Clinique des maladies du système nerveux			RAYMOND.
			TERRIER.
Clinique chirurgicale			DUPLAY.
			LE DENTU.
			TILLAX.
Clinique ophtalmologique			DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires			GUYON.
Clinique d'accouchements			PINARD.
			BUDIN.
Clinique gynécologique			POZZI.
Clinique chirurgicale infantile			KIRMISSON.
		Agrégés en exercice.	
MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	FAURE.	LEGUEU.	TEISSIER.
AUVRAY.	GILLES DE LA TOU-	LEPAGE.	THIERY.
BEZANÇON.	RETTE.	MARION.	THIROLOIX.
BONNAIRE.	GOSSET.	MAUCLAIRE.	THOINOT.
BROCA (AUGUSTE).	GOUGET.	MERY.	VAQUEZ.
BROCA (ANDRÉ).	GUIART.	POTOCKI.	WALLICH.
CHASSEVANT.	HARTMANN.	REMY.	WALTHER.
CUNEO.	JEANSELME.	RENON.	WIDAL.
D MELIN.	LANGLOIS.	RICHAUD.	WURTZ.
DESGREZ.	LAUNOIS.	RIEFFEL (chef des	
DUPRÉ.	LEGREY.	travaux anatom.).	

Secrétaire de la Faculté : M. GRISEZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES MAITRES

DANS LES LABORATOIRES ET LES HOPITAUX

MM. ACHARD, BARTH,
BRAULT, CORNIL, DENY, FOURNIER,
GAUCHER, GOMBAULT, LETULLE,
MALASSEZ, RIGAL, SUCHARD,
THIROLOIX.

GLOBULES ROUGES

ET

INFECTION

Depuis l'époque où les expériences de Cohnheim ont mis en évidence la diapédèse des globules blancs dans le tissu conjonctif enflammé, ces éléments figurés ont captivé l'attention des histologistes qui ont étudié les réactions du système conjonctivo-vasculaire au cours des états infectieux.

Mainte fois on a vu l'invasion microbienne déterminer l'arrêt et la destruction des leucocytes dans les foyers inflammatoires, l'accroissement de leur nombre dans les vaisseaux périphériques, l'hypergenèse de leurs cellules génératrices dans les organes hématopoïétiques.

Pendant que le rôle des leucocytes servait de point de mire, celui des globules rouges ne passait pas inaperçu. On en a suivi l'épanchement dans les tissus enflammés, on en a compté le nombre dans les canaux sanguins, on en a recherché la néoformation dans la moelle osseuse. Mais le jeu des éléments hémoglobinifères au cours des états infectieux a été compris de telle façon qu'il semblerait devoir différer à tous points de vue de celui des éléments leucocytaires.

Suivant la manière de voir généralement admise l'infec-

tion appellerait dans les tissus enflammés les globules blancs en quantité considérable, les globules rouges en proportions insignifiantes; elle provoquerait dans les vaisseaux sanguins l'accroissement du nombre des leucocytes, le décroissement de celui des hématies; elle susciterait dans les appareils hématopoïétiques une poussée intense de cellules blanches, tandis que la multiplication concomitante des cellules rouges ressortirait à l'anémie. Enfin on a reconnu aux globules blancs une part active dans la défense de l'organisme, part qui a été refusée aux globules rouges.

A cette interprétation du rôle des éléments hémoglobini-fères au cours des états infectieux on peut opposer la suivante, comme il ressort d'une série de travaux que j'ai publiés depuis l'année 1896.

La diapédèse des globules rouges dans les foyers inflammatoires est un phénomène important, en raison de sa fréquence et de son intensité.

L'infection entraîne fréquemment l'hypoglobulie, mais elle provoque aussi la mise en circulation d'hématies nucléées dont la présence dans le milieu sanguin implique la réaction des mêmes éléments dans les centres hématopoïétiques, la moelle en particulier.

L'intensité de cette réaction dans la moelle osseuse ne peut être justifiée dans certains cas par le degré de l'anémie. Elle ressortit donc en partie à l'influence irritative des agents infectieux sur les hématies nucléées. Il y a, en résumé, un véritable parallélisme entre les réactions des éléments hémoglobini-fères, et celles des éléments leucocytaires au cours des états infectieux. Je rappellerai à ce sujet la diapédèse et la destruction simultanées des globules rouges et des globules blancs dans les foyers inflammatoires, la poussée des hématies nucléées et des leucocytes dans les vaisseaux périphériques, la surproduction des cellules rouges et des cellules blanches dans les appareils hématopoïétiques.

Je vais donc étudier successivement chez les animaux (lapin) et chez l'homme les processus suivants :

LA DIAPÉDÈSE ET LA DESTRUCTION DES GLOBULES ROUGES ;

LA MISE EN CIRCULATION DES HÉMATIES NUCLÉÉES ;

L'HYPERGENÈSE DES HÉMATIES NUCLÉÉES DADS LA MOELLE OSSEUSE ET LA RATE ;

LES RÉACTIONS PARALLÈLES DES ÉLÉMENTS HÉMOGLOBINIFÈRES ET LEUCOCYTAIRES.

En terminant ce travail, je ferai allusion à la participation probable du globule rouge à la défense de l'organisme.

I

INFECTION ET RÉACTION DES ÉLÉMENTS HÉMOGLOBINIFÈRES CHEZ LES ANIMAUX

Les réactions des éléments hémoglobinifères ont été provoquées chez le lapin adulte par inoculation soit du bacille d'Eberth, du coli-bacille, du streptocoque, du pneumocoque, soit du vaccin jennérien.

1. — Diapédèse et destruction des globules rouges.

Au cours des états infectieux, les hématies sortant des vaisseaux s'accumulent et se détruisent dans les territoires les plus différents. Exsudats séreux, exsudats fibrineux, exsudats séro-purulents, muco-purulents, fibrino-purulents formés en surface des muqueuses et des séreuses enflammées, dans la profondeur du tissu conjonctif des téguments ou des viscères infectés, renferment en général une certaine quantité de globules rouges. Celle-ci peut être suffisante pour teinter de rose ou maculer de rouge les exsudats d'origine diverse ; mais il est des cas où les recherches microscopiques permettent seules d'y déceler la présence des hématies qui se retrouvent d'autre part entre les cellules cylindriques ou pavimenteuses des épithéliums dans l'épaisseur du tissu conjonctif de la peau ou de divers organes, en un mot dans les foyers inflammatoires les plus variés, parmi lesquels je choisirai de préférence le tissu cellulaire sous-cutané, les ganglions, la rate, en lutte avec les agents infectieux.

A. *Tissu cellulaire.* — Il suffit d'inoculer 1 cent. cube de

bouillon de culture de bacille d'Eberth dans le *tissu cellulaire sous-cutané* du lapin, pour y déterminer l'afflux et la destruction de globules rouges.

Ces éléments s'accumulent au niveau du foyer inflammatoire, bourrant les capillaires dilatés¹, en franchissant les parois distendues et s'épanchant dans les interstices compris entre les vaisseaux, les cellules et les fibres conjonctives.

Parmi les hématies extravasées, les unes conservent leur forme régulière et leur homogénéité. Les autres fondent ou s'effritent ou deviennent granuleuses, elles se détruisent en un mot.

L'hématolyse a lieu soit en dehors des macrophages, soit à l'intérieur de ces cellules, et ce processus est proportionnel à l'intensité et à la durée de la réaction inflammatoire.

B. *Hématolyse dans les ganglions.* — Dans les ganglions correspondant au foyer d'infection se produisent des phénomènes identiques à ceux que nous venons de décrire. Des hématies sont répandues dans les lacunes du tissu lymphoïde du ganglion, dans les sinus lymphatiques du système caverneux. Elles y dégènèrent soit en dehors des macrophages soit dans les cellules en question. Mais ces dernières sont plus actives à ce point de vue que celles du tissu cellulaire sous-cutané.

C. *Hématolyse dans la rate.* — A un faible grossissement la surface de section de la rate des lapins tués au cours de la septicémie éberthienne présente tous les caractères rapportés classiquement à la congestion.

Mais la « congestion » n'est qu'un des symptômes d'un état anatomo-pathologique complexe, que j'ai longuement décrit dans les *Archives de Médecine expérimentale*, 1900-1901. De cette description je rappellerai sommairement ce qui a trait à l'apport des globules rouges et à leur fonte dans la rate qui en est infiltrée dans toutes ses parties.

Les hématies se répandent dans les mailles des corpuscules de Malpighi, dans les lacunes et les sinus de la pulpe.

1. Congestion des auteurs classiques (Cornil et Ranvier).

On les retrouve hors des capillaires sanguins jusque dans les interstices de la capsule et l'espace sous-séreux péricapsulaire.

Quant à l'hématolyse, elle est plus intense dans la rate que dans les ganglions et le tissu cellulaire sous-cutané enflammés. De plus, les macrophages de cet organe détruisent plus activement les globules rouges que ne le font ceux des glandes lymphatiques et du tissu conjonctif ordinaire.

*
* *

Les résultats que nous venons de consigner peuvent être envisagés à différents points de vue.

La diapédèse et la destruction des globules rouges ont toujours été signalées, à titre accessoire, dans les recherches anatomo-pathologiques concernant le processus inflammatoire des maladies infectieuses.

Certes, on ne doit pas méconnaître l'importance de la réaction fondamentale de Cohnheim, dont l'intensité est telle en certains cas que le flot leucocytaire submerge les hématies affluant dans les foyers inflammatoires. Mais si l'on veut bien y rechercher ces éléments figurés, on les y retrouvera toujours à côté des cellules blanches ¹.

En raison de leur fréquence, l'extravasation des globules rouges et l'hématolyse doivent être mises en parallèle avec les manifestations les plus marquantes de l'infection, à savoir la diapédèse des globules blancs et la leucocytolyse.

Cette manière de voir nous entraînera à envisager des phénomènes qui se relient aux précédents et se manifestent dans le sang et les organes hématopoïétiques.

Je veux parler de la poussée de globules rouges à noyau dans les vaisseaux périphériques et de la multiplication de ces cellules dans leurs foyers d'origine. Mais en étudiant ces faits nous verrons qu'ils n'expriment pas seulement une mise en activité des centres hématopoïétiques luttant pour réparer une perte en globules rouges. A ce facteur s'en joint un autre, qui est l'action propre des agents virulents et de leurs produits sur les cellules rouges de la moelle et de la rate.

1. Cohnheim a décrit aussi la diapédèse des globules rouges, mais à titre accessoire.

II. — Mise en circulation des hématies nucléées¹.

Sherrington et Rieder signalèrent incidemment en 1894-1895 la présence d'hématies nucléées dans le sang d'animaux infectés par des cultures vivantes ou des protéines bactériennes.

M. Timofeiewsky, le premier, donna à la même époque les résultats d'un intéressant travail spécialement consacré à l'étude de cette réaction.

Il injecta, dans le système sanguin de chiens ou de lapins, du liquide de Nørgeli putréfié, à doses capables de déterminer un état septicémique très grave (diarrhée et vomissements intenses, parfois sanglants, dyspnée considérable, etc.).

Sous l'influence de l'intoxication apparurent dans le sang du chien, en cinq minutes, quinze minutes, un grand nombre de globules rouges nucléés. Le point maximum de la poussée fut atteint en deux heures. En vingt-quatre heures, elle tomba à l'état minimum.

Le nombre de ces éléments fut de 3 000 en moyenne par millimètre cube et beaucoup d'entre eux étaient en voie de division indirecte ou directe.

Quand l'apparition des hématies nucléées persistait au delà de vingt-quatre heures, l'animal mourait et, en général, les sujets succombaient avant ce délai.

Il existait une hypoleucocytose initiale suivie d'hyperleucocytose.

Le nombre des plaquettes sanguines diminuait durant les premières heures.

Chez le lapin, les phénomènes furent comparables, mais, dans tous les cas, le nombre des hématies nucléées était très faible et ne dépassait guère une centaine.

Les travaux de Timofeiewsky ont été conduits d'après un

1. Les faits que j'expose actuellement sont tirés d'un travail que j'ai publié précédemment : DOMINICI, Considérations sur la réaction normoblastique du sang (*Archives générales de Médecine*, avril 1898); — TIMOFIEWSKY, *Vratch*, p. 133, 1894, et *Centralbl. f. allg. Pathol. and path. Anat.*, nos 3 et 4, 1895; — DOMINICI, *Soc. anatom.*, 1896, p. 708; *ibid.*, 1896, p. 714; *Soc. de Biol.*, 1897.

plan différent de celui que j'ai suivi¹. Cet auteur provoquait par intoxication suraiguë des troubles osmotiques intenses, voire des hémorrhagies, et simultanément la migration des hématies nucléées. Dans de pareilles conditions, la poussée

1. *Technique*. — Nos expériences ont été pratiquées sur 18 lapins. 17 étaient adultes et pesaient de 4 à 8 livres. Un seul de ces animaux était un jeune lapereau de six semaines.

Agents infectieux. — Bouillons de culture de bacille typhique, de bactérium coli, de streptocoque ou de pneumocoque.

Agents toxiques. — Bouillons de culture précédents stérilisés par la chaleur.

Les ferments pathogènes provenaient de sources diverses.

Bacille typhique. — 1^{er} échantillon provenant de l'Institut Pasteur et dû à l'amabilité de notre collègue M. Binot.

2^e échantillon dû à l'obligeance de notre collègue M. Leroy (rate de typhique).

Bactérium coli. — Puisé primitivement dans la vésicule biliaire d'un individu mort au cours d'une obstruction du canal cholédoque.

Pneumocoque Talamon-Frænkel et *streptocoque* venant de la cavité pleurale d'un sujet atteint de pleurésie purulente.

Nous n'avons pas cherché à obtenir un produit de virulence fixe. Qu'il s'agisse du bactérium coli, du bacille typhique, la virulence s'altère rapidement *in vitro* même quand elle a été fort exaltée. Pour avoir des infections ou intoxications légères nous nous servions de bouillons de cultures d'origine connue abandonnés depuis plusieurs semaines au repos et à l'obscurité. Pour créer des états infectieux ou toxiques plus accentués nous utilisions des cultures fraîches de virus prises dans la moelle osseuse d'animaux en état de septicémie. Les ensemencements étaient pratiqués dans le bouillon peptonisé ordinaire dont l'injection dans le système veineux aux doses maxima employées par nous, ne déterminait pas la poussée des hématies nucléées. Ces doses ont varié suivant le poids de l'animal, la virulence ou l'action toxique reconnue chez des témoins, suivant le but cherché, de 5 gouttes à 5 centimètres cubes. Elles variaient aussi suivant la porte d'entrée. — Celle-ci fut en général la veine marginale de l'oreille, puis le tissu cellulaire sous-cutané, enfin le système lymphatique de l'oreille, suivant un procédé enseigné par M. Ranvier.

Des dosages hématimétriques et hémochromométriques ont été pratiqués, les premiers avec l'hématimètre de M. Malassez, les seconds tantôt avec l'hémochromomètre du même auteur, tantôt avec celui de M. Hayem.

Des préparations sèches du sang furent invariablement pratiquées avant toutes nos expériences et servaient d'étalon.

Fixation. — Acide chromique à 1 p. 100 (Malassez).

Coloration. — Éosine à 1 p. 100 (formule de Malassez). Hématoxyline fraîche de Böhmér.

Pour la mise en évidence des granulations éosinophiles des leucocytes, nous avons procédé ainsi :

Préparation sèche. — Métallisation en quelques secondes par les vapeurs d'acide osmique au cinquantième. Coloration par une solution aqueuse concentrée d'éosine, puis par hématoxyline fraîche de Böhmér (datant de trois semaines à huit semaines).

Alors les granulations sont décelées avec une précision absolue. Pour faire connaître les variations de nombre des hématies nucléées, nous les comptons sur préparations sèches, ainsi que les *leucocytes* et nous établissons le rapport, étant connu le nombre de ces derniers éléments par millimètre cube obtenu par l'hématimétrie.

des cellules rouges est hâtive et désordonnée et peut être attribuée soit à l'hémolyse, soit à un trouble vaso-moteur. L'évaluation de l'hémolyse par la recherche du degré d'anémie fut impossible dans ces expériences, en raison de la concentration du sang. Quant aux perturbations vaso-motrices, elles semblèrent jouer un rôle important dans la mise en circulation des globules rouges à noyau, car celle-ci fut proportionnelle à l'intensité de la réduction sanguine, due à la diarrhée, à la transpiration, à la sialorrhée.

Notre manière de faire consista à provoquer des infections ou des intoxications d'origine microbienne, incapables de tuer l'animal servant d'objet d'étude et suffisantes pour susciter des modifications appréciables du sang (2 fois sur 25, nous eûmes cependant un état septicémique assez grave).

Nous avons ainsi déterminé une série d'états infectieux ou d'intoxications offrant une intensité en général peu élevée (dyspnée légère, inappétence, diarrhée très passagère dans quelques cas, élévation de température de 1° à 2° une heure après l'inoculation, retour à l'état normal en vingt-quatre ou quarante-huit heures). Parfois même les réactions extérieures ont été nulles (2 cas).

La voie d'entrée a été le système veineux, ou le système lymphatique, soit par pénétration directe des produits injectés, soit indirectement par l'intermédiaire du tissu cellulaire sous-cutané.

En procédant ainsi on obtient une mise en circulation des hématies nucléées plus tardive que celle qui se produit dans les expériences de Timofeiewsky et à marche nettement réglée. — On évite l'anémie précoce liée à des destructions globulaires intenses et les concentrations du plasma capables de la dissimuler, ainsi que les perturbations vaso-motrices violentes.

A. — INFECTIONS COLI-BACILLAIRE, TYPHIQUE

1° *Infection par voie sanguine.*

a) *Infection unique.* — Nous avons utilisé dans nos expériences le bactérium coli 11 fois, le bacille typhique 14 fois,

le pneumocoque de Talamon-Frænkel 1 fois, le pneumocoque associé à un streptocoque 1 fois.

Ces injections de bouillons de cultures virulentes ou stérilisées par la chaleur (décantés ou non) donnent des résultats comparables. Elles déterminent l'apparition d'hématies nucléées dans le sang des sujets en expérience, ou une exagération notable du nombre de celles qui peuvent y circuler normalement en quantité infinitésimale et tellement minime que nous pouvons la considérer comme égale à 0.

Avec les produits de culture du bactérium coli nous avons obtenu un résultat négatif, contre 10 positifs;

Avec le bacille typhique 2 résultats négatifs, 12 positifs;

Avec le pneumocoque associé au streptocoque 1 positif (1 expérience).

Sur les 3 résultats négatifs, 2 fois (bactérium coli, bacille typhique) l'infection était minime, 1 fois (bacille typhique), l'animal parut malade à un degré où les hématies nucléées se montraient en quantité notable chez les autres lapins.

Les hématies nucléées répondent au type du normoblaste d'Ehrlich et leur nombre peut varier de 80 à 3500 par millimètre cube au moment où la poussée atteint son plus grand développement.

Marche. — Cette poussée se produit suivant une marche cyclique.

Il existe une phase de début durant 8 ou 10 heures, où le nombre des normoblastes en circulation s'accroît pour atteindre un chiffre maximum vers la trentième ou la quarantième heure.

Finalement il décroît peu à peu, et en quelques jours les cellules rouges ont disparu du sang ou sont retombées au taux normal.

Le cycle de cette évolution n'est pas réglé d'une façon absolue. Une fois nous avons vu la réaction se produire de 1 heure à 2 heures après le début de l'infection, puis suivre la marche normale. (Nous avons constaté sa persistance durant 2 mois et demi, chez un sujet infecté par le bactérium coli et devenu paraplégique. Mais dès la deuxième semaine, l'animal commençait à s'anémier notablement, fait qui retire

toute valeur à cette observation, étant donné le point de vue spécial où nous nous plaçons.)

b) *Infections successives.* — Chez un lapin pesant 3^{kg},650, dans le système veineux duquel j'ai injecté 10 gouttes de culture pure de bacille typhique (virulence marquée) toutes les 48 heures, j'ai obtenu une augmentation graduelle du nombre des normoblastes, qui atteignit le chiffre de 2 500 à 3 500 par millimètre cube, 10 jours après le début de l'expérience.

Alors des hématies nucléées un peu plus volumineuses que les autres et à noyau moins compact se montrèrent en petit nombre.

Vers le douzième jour la réaction commença à décroître pour s'éteindre en un mois, malgré l'injection de doses croissantes de bouillon de culture, l'animal étant devenu relativement réfractaire à l'action du bacille typhique. Il l'était d'une façon absolue pour des quantités de bouillon de culture de bacille d'Eberth, quatre fois supérieures à celles que l'on employait au début de l'expérience. Mais la virulence de celui-ci s'était atténuée.

Néanmoins, 2 témoins furent notablement indisposés par les mêmes produits injectés en quantité trois fois moindre et leur sang présenta la poussée normoblastique.

c) *Rapports existant entre l'intensité de l'infection ou de l'intoxication et la poussée normoblastique.* — En général, la réaction est peu accentuée pour des infections ou des intoxications excessivement atténuées.

Elle fut néanmoins nettement marquée dans 2 cas (bacille typhique) où l'élévation de température fut de 0°,5, 0°,7 et où aucun trouble apparent de la santé ne survint.

Elle fut absente dans deux autres expériences où les animaux avaient conservé l'habitus extérieur de l'état de bonne santé.

Il n'en était pas de même en ce qui concerne les variations des autres éléments figurés du sang dont nous allons aborder l'étude.

Variations concernant le nombre des globules rouges et de l'hémoglobine. — Quatorze fois la numération fut pratiquée

avant et après infection sanguine, six fois le dosage de l'hémoglobine fut exécuté parallèlement à l'hématimétrie.

Dans 10 cas, le nombre des globules rouges ordinaires augmenta (150 000 à 600 000 hématies en plus par millimètre cube).

Cet accroissement numérique apparaissait rapidement, en 1 heure en général et persistait de 5 heures à 24 heures, sans qu'on pût l'attribuer à une diarrhée capable de produire un état de concentration du sang, sauf dans 2 cas.

Après quelques jours, le chiffre des hématies simples pouvait s'abaisser au-dessous du taux normal, mais faiblement et, sauf exception rare, d'une façon transitoire.

Quand apparaissait cette anémie relative, la crise normoblastique était terminée et du reste (exception faite pour le cas signalé plus haut) elle ne dépassait guère le degré de celle que peuvent déterminer les prises de sang légères fréquemment répétées. Nous nous sommes assuré de ce fait chez deux témoins qui n'offrirent pas la réaction normoblastique.

Deux fois l'hyperglobulie fut insignifiante après infection atténuée.

Deux fois nous constatâmes une légère hypoglobulie survenant à la période où le phénomène inverse se manifeste d'ordinaire : 1° écart 5 040 000, trois quarts d'heure après inoculation; 5 080 000 avant l'expérience; 2° écart 4 080 000, une heure après inoculation; 4 360 000 avant l'expérience.

Les hématies conservèrent leurs dimensions normales (nous n'avons pas mesuré spécialement celles-ci), leurs réactions vis-à-vis des substances colorantes, leur état morphologique habituel. (Pas de poikilocytose. Pas de modification dans les caractères du sang frais.)

Au point de vue hémochromométrique, nous n'avons constaté avant et pendant la période de réaction normoblastique aucune variation manifestement appréciable.

2° *Inoculations dans le tissu cellulaire et dans le système lymphatique.*

Dans 4 cas, nous avons injecté, dans le tissu cellulaire sous-cutané de lapins adultes, des doses de bouillon de culture de bacille typhique variant de 3 à 5 centimètres cubes. Dans 2 cas, le liquide était virulent. Il était stérilisé par la chaleur dans les deux autres.

Il se forma une boule d'œdème là où l'inoculation était sous-cutanée et au niveau de celle-ci les bactéries restaient vivantes durant plus de dix heures.

Il ne se produisit pas de migration anormale de cellules rouges dans le sang, qui devint cependant le siège de réactions leucocytaires précoces.

Au point d'inoculation les tissus étaient infiltrés par une masse considérable de polynucléaires.

Dans deux expériences, j'ai fait pénétrer 2^{cc},5 de bouillon de culture virulent dans le système lymphatique de l'oreille et le résultat fut identique.

Dans les 6 cas que je viens de citer, l'infection directe du sang des mêmes animaux par le même produit de culture à dose cinq fois, dix fois, ou vingt fois plus faible, fut suivie de la poussée des normoblastes.

Mais il suffit d'employer des bouillons de culture plus virulents et de les injecter à doses plus considérables dans le tissu cellulaire pour déterminer la réaction normoblastique du sang.

Conclusions.

Des poussées d'hématies nucléées se produisent dans les vaisseaux périphériques du lapin adulte au début de septicémies expérimentales d'origine diverse.

Ce phénomène ressortit essentiellement à l'action irritative des agents infectieux sur les globules rouges à noyau.

En effet, les autres facteurs de réaction normoblastique doivent être mis en deuxième ligne par rapport au précédent. Ces facteurs secondaires sont l'anémie liée à la destruction des hématies et peut-être un trouble vaso-moteur.

La réaction normoblastique décrite plus haut ne doit pas être attribuée d'une façon exclusive à la destruction globulaire pour les motifs suivants :

Dans les conditions expérimentales précitées, la fonte des hématies est minime, la marche de la réaction normoblastique est différente de celle qui dépend de l'anémie.

Nous n'avons trouvé chez les animaux d'expérience aucun indice de destruction globulaire massive (ictère, hémorrhagie, etc.). La rate est le seul organe où les hématies se détruisent activement. Mais dans ces circonstances l'hématolyse est insuffisante à déterminer une anémie marquée, à en juger par les dosages hématimétriques et hémochromométriques.

On pourrait objecter que les résultats de ces dosages sont faussés par suite de la concentration du plasma.

Mais les animaux n'ont ni sialorrhée, ni sueurs abondantes, ni diarrhée (sauf rares exceptions où la diarrhée fut transitoire), ni œdèmes. De plus, l'intensité d'une anémie se reconnaît à d'autres symptômes que la diminution du taux hématimétrique et hémochromométrique. Ces symptômes absents ou à peine ébauchés dans les conditions actuelles sont : l'inégalité de taille des hématies, la polychromatophilie.

La marche de la réaction normoblastique est différente de celle qui ressortit à l'anémie liée à la déglobulisation. En pareil cas, la poussée des hématies nucléées est proportionnelle à la diminution du taux hématimétrique et hémochromométrique, elle cesse au moment où se produit la restauration sanguine.

Dans nos expériences, l'essor des globules rouges à noyau se produit à une phase où l'anémie est absente, et se termine justement au moment où l'on voit apparaître une hypoglobulie légère.

Si on lit le tableau n° 1, on y verra indiquée le marche opposée et de la réaction normoblastique et de l'anémie, puisque les cellules rouges disparaissent peu à peu du sang à partir du moment où le nombre des hématies s'abaisse au-dessous du taux normal.

Ces constatations démontrent que le processus qui com-

mande l'exode des globules rouges nucléés au début des infections est différent de l'anémie.

Est-ce un trouble vaso-moteur? En 1898, Caczinski constata chez les animaux infectés par le *bacterium coli* l'existence d'une diminution du tonus vasculaire suivie de vaso-dilatation.

Cette vaso-dilatation apparaît quelques heures après le début de l'infection, de sorte qu'elle peut être contemporaine de la mise en circulation des hématies nucléées. Il y a là une simple coïncidence et non un rapport de causalité. En effet, on n'a jamais démontré que la vaso-dilatation générale ou locale fût capable de déterminer la réaction normoblastique. De plus, on peut voir l'essor des hématies nucléées se produire tardivement, au cours d'une maladie infectieuse à marche rigoureusement cyclique, dans des conditions où sont éliminées les perturbations vaso-motrices liées à l'introduction directe de produits septiques dans le système veineux. Cette affection est la vaccine expérimentale ¹.

B. — VACCINE EXPÉRIMENTALE

Dans les sept cas de vaccine expérimentale dont je vais parler, j'ai pu constater dans le sang des vaisseaux périphériques une réaction normoblastique dont la marche offrit le plus haut intérêt.

Pendant les trois premiers jours de l'affection vaccinale, on pouvait rencontrer une hématie nucléée sur 500 ou 1000 leucocytes. Mais le début réel de la poussée normoblastique s'intercala rigoureusement entre la 90^e et la 100^e

1. Les résultats dont je vais donner le résumé concernent 7 lapins adultes chez lesquels la vaccine fut déterminée dans les conditions suivantes : Tous furent inoculés avec la lymphe provenant de l'Institut Pasteur de Lille. Six animaux subirent l'inoculation à la peau suivant la technique préconisée par M. Calmette (*Annales de l'Institut Pasteur*, 25 mars 1901). Chez un 7^e animal, on injecta dans le système nerveux un demi-centimètre cube de lymphe vaccinale diluée dans du sérum physiologique stérilisé.

Les éruptions cutanées furent confluentes dans les cinq premières, discrètes dans la 6^e expérience. L'animal qui subit l'inoculation intraveineuse reçut la moitié de la quantité de pulpe qui, par inoculation cutanée, provoqua une éruption discrète. Chez les deux derniers sujets d'expérience, les réactions générales et les variations hématologiques furent peu accentuées.

heure qui suivirent l'inoculation (milieu du 4^e jour). La marche en fut cyclique, car elle augmenta jusqu'au 6^e jour pour décroître brusquement à partir du 4^e jour.

A la phase d'acmé de cette réaction le nombre des hématies nucléées s'éleva dans 2 cas jusqu'à 2500 et 3000 par millimètre cube. (Le dernier cas concerne une lapine en état de gestation, condition favorisant la poussée des cellules rouges.)

L'intensité de la réaction normoblastique fut proportionnelle à celle de l'éruption et des phénomènes généraux. Dans une autre série d'expériences j'ai pu m'assurer qu'elle faisait défaut après les inoculations pratiquées de manière à déterminer une éruption très discrète (3 ou 4 papulo-pustules).

Ce fait est à rapprocher de l'absence des hématies nucléées dans les vaisseaux périphériques au cours des septicémies expérimentales extrêmement atténuées. Mais le défaut de cellules rouges dans le sang circulant ne signifie nullement que ces éléments figurés sont restés indifférents.

En l'espèce l'essor des normoblastes dans l'appareil circulatoire est un phénomène contingent subordonné à un phénomène essentiel qui est l'hypergenèse de ces éléments dans les organes hématopoïétiques¹.

Que les affections expérimentales précitées s'accompagnent ou non de la sortie des hématies nucléées, il ne s'en produit pas moins une néoformation intense de ces cellules dans leurs foyers d'origine.

Cette subordination de la réaction normoblastique périphérique à la réaction normoblastique profonde se dégagera de l'exposé qui va suivre.

III. — Hypergenèse des hématies nucléées dans la moelle osseuse et la rate.

1^o Infection colibacillaire, typhique, etc.

A. *Moelle osseuse*. — L'apparition des globules rouges à noyau dans les vaisseaux périphériques a été attribuée

1. DOMINICI, Hématies nucléées et réaction de la moelle osseuse (*Soc. de Biol.*, 26 novembre 1898).

depuis longtemps à une mise en activité anormale de la moelle osseuse. Neumann, Bizzozero, Lowit, Malassez, Ehrlich, van der Stricht, etc., n'ont-ils pas démontré que cet appareil était le foyer de développement principal des hématies nucléées¹ ?

Ces cellules sont très nombreuses dans la moelle rouge, où elles se reproduisent par karyokinèse. Inversement elles sont absentes dans les points où la moelle est devenue jaune, là où un tissu adipeux indifférent s'est substitué au tissu hématopoïétique. Ces dernières zones sont de préférence les diaphyses des os longs chez les animaux adultes.

Or, les travaux de Neumann, de Golgi, Roger et Josué, etc., et mes propres recherches démontrent que l'infection est une cause de régénération active des hématies nucléées.

En examinant la moelle osseuse diaphysaire du fémur de lapins adultes soumis depuis plusieurs jours à une série d'injections de bouillon de culture de bacille d'Eberth dosées de façon à provoquer des réactions organiques sans déterminer la mort, on constate régulièrement les faits suivants :

Les cellules spécifiques du tissu myéloïde ont crû de tous côtés, bourrant les interstices compris entre les vésicules adipeuses dont les dimensions se réduisent proportionnellement à l'accroissement des éléments précédents.

Parmi les cellules du tissu myéloïde en hypergénèse figurent de nombreuses hématies nucléées qui sont des mégaloblastes et surtout des normoblastes, et l'on peut suivre ces derniers éléments dans les *sinus veineux efférents de la moelle osseuse*.

La multiplication des cellules rouges se fait par division directe et indirecte et leur état d'éréthisme se traduit encore par la découpe, la lobulation de leur noyau qui prend des aspects bizarres, rappelant tantôt la forme d'un haltère, tantôt celle de feuilles de trèfle à 5 ou 6 folioles.

En raison de cette poussée d'hématies nucléées et de la

1. M. Hayem de son côté, est du même avis, mais à l'encontre des auteurs précédents il ne reconnaît qu'un rôle de second ordre à la moelle dans la fonction hématopoïétique (formation des globules rouges sans noyau).

surproduction consécutive de globules rouges ordinaires, la moelle de la diaphyse du fémur du lapin adulte a changé d'aspect. Les marbrures blanchâtres, stigmates de la transformation adipeuse ont disparu. La teinte du cylindre médullaire est uniformément rouge.

En un mot les hématies nucléées prolifèrent activement et dans les points de la moelle où elles figuraient à l'état normal (moelle rouge) et dans ceux où elles avaient disparu (moelle jaune).

Mais cette poussée normoblastique profonde ne se produit pas seulement à la phase d'état des septicémies prolongées; elle apparaît dès le début de ces états infectieux; elle persiste à la période post-fébrile.

Quand on cesse les inoculations de bacille d'Eberth, les symptômes cliniques extériorisant la lutte de l'organisme contre le virus pathogène cessent parfois en quelques jours. La convalescence est commencée. A ce moment la mise en activité des cellules rouges de la moelle persiste, et la durée de sa prolongation au delà de la défervescence n'est pas encore connue.

D'autre part, la réaction normoblastique de la moelle est des plus précoces, à en juger par la mise en circulation des hématies nucléées dès le début de l'infection.

Mais dans certains cas l'examen de la moelle osseuse pratiqué de la deuxième à la vingtième heure qui suivent l'inoculation peut laisser quelque doute en ce qui concerne la surproduction pathologique des cellules rouges de cet organe. On ne saurait alors faire la part exacte entre la persistance de l'activité hématopoïétique et un état de suractivité fonctionnelle nettement pathologique.

L'étude de la rate peut fournir une preuve indirecte de la mise en activité précoce des cellules rouges de la moelle.

B) *Rate*. — Dans les conditions de santé habituelles la moelle osseuse renferme une grande quantité d'hématies nucléées, tandis que la rate en contient un nombre des plus minimes. Une production notable de « cellules rouges » dans ce dernier organe est donc chose plus remarquable que leur pullulement dans le tissu médullaire.

J'ai démontré que la poussée des globules rouges à noyau dans la rate du lapin adulte était une des réactions histologiques fondamentales de la septicémie due au bacille d'Eberth, au colibacille, etc., et que le développement de ces cellules y était manifeste dès les premières heures (2^e à 20^e heure) qui suivent l'inoculation intra-veineuse du virus. (*A fortiori* les éléments figurés en question doivent se multiplier dès ce moment dans la moelle osseuse.)

Les cellules rouges qui se développent dans la rate au cours de la septicémie éberthienne sont des mégaloblastes et des normoblastes. De ces deux variétés de cellules les plus nombreuses sont les dernières. Mégaloblastes et normoblastes sont répartis dans le système folliculaire et dans la pulpe et de préférence dans cette dernière portion de la rate¹.

Dans le système folliculaire les hématies nucléées sont disposées ou éparses, entremêlées en tout cas à des cellules du tissu lymphoïde. Dans la pulpe elles s'agglomèrent de préférence dans les sinus veineux où elles forment de petits îlots de cellules rouges à différents stades de développement.

Si on étudie l'évolution de ces éléments, on les voit provenir de deux sources.

Les rarissimes hématies nucléées persistant dans la rate à l'état de normoblastes mûrs (franchement acidophiles) se multiplient par karyokinèse, et même par division directe.

D'autres hématies nucléées dérivent des érythroblastes incolores de Lowit, cellules qui font partie du tissu lymphoïde des corpuscules de Malpighi et de la pulpe et que l'on confond généralement avec les lymphocytes.

On appelle communément lymphocytes tous ceux des mononucléaires du sang, de la lymphe et des divers organes

1. En 1895, M. Van der Stricht a décrit incidemment des hématies nucléées en prolifération dans la rate du cobaye infecté par le bacille de la peste. Un tel fait, étant données les opinions admises au sujet des réactions inflammatoires de la rate, était non seulement isolé mais, aberrant. Depuis 1898 j'ai démontré dans une série de communications et de mémoires que la poussée des cellules rouges faisait partie des modifications régulières de la rate au cours des états infectieux et devait rentrer dans le cadre de la transformation myéloïde de cet organe.

hématopoiétiques dont la taille est égale ou inférieure à celle d'une hématie et qui possèdent un noyau arrondi et fortement charpenté, un corps réduit à une bordure protoplasmique.

Cette définition purement morphologique s'applique aussi aux érythroblastes incolores de Lowit, qui sont de minimes cellules à noyau arrondi et foncé, serti par une étroite bande de protoplasma grisâtre. On est amené ainsi à ranger sous la même désignation les petits mononucléaires qui restent des cellules blanches à toutes les phases de leur évolution, les véritables lymphocytes, en un mot, et les érythroblastes incolores qui sont destinés à devenir des cellules hémoglobifères.

Les érythroblastes incolores prennent corps, par élargissement de leur bordure protoplasmique qui acquiert la conformation arrondie ou polygonale des globules rouges, tout en conservant la coloration grisâtre gris bleuâtre initiale.

A ce moment un observateur exercé distinguera nettement l'érythroblaste des autres variétés cellulaires et le classera parmi les normoblastes, bien qu'il en diffère par l'absence d'un caractère fondamental : l'affinité acidophile du protoplasma.

En effet, le corps de la cellule ne possède pas encore d'hémoglobine décelable par les méthodes de coloration usuelles et c'est pourquoi il est basophile (orthobasophile).

Mais tous les intermédiaires existent entre ces érythroblastes à protoplasma basophile et des normoblastes à protoplasma *polychromatophile* dont le corps se teinte en violet rouge sous l'influence de l'éosine orange d'une part, du bleu de toluidine d'autre part. En effet, l'hémoglobine apparaît dans le protoplasma basophile et allie sa teinte orangée rouge à la teinte bleuâtre primordiale, ce qui détermine la coloration mixte ou polychromatophile (Askanazy, Gabritchewski, etc.).

Dès lors, on peut appeler indifféremment l'hématie nucléée soit un érythroblaste polychromatophile, soit un normoblaste polychromatophile.

Finalement le normoblaste acquiert un protoplasma

franchement acidophile par suite de l'élaboration croissante d'hémoglobine.

Or, des deux colorants acides, éosine et orange, c'est le dernier qui se fixe avec le plus d'intensité sur la substance hémoglobinifère.

Le normoblaste *mûr* étant devenu orangeophile, il ne lui reste plus qu'à expulser son noyau pour devenir un globule rouge parfait (normoblastes orangeophiles d'Engel).

Quelle est la marche de la poussée des cellules rouges dans la rate au cours des septicémies expérimentales? Au début la multiplication des hématies nucléées est discrète, pendant les cinq ou six premières heures qui suivent l'inoculation intra-veineuse de bacille d'Eberth par exemple. Elle peut être massive à la période d'état de l'infection, principalement dans le cas où les injections septiques ont été répétées. Elle se prolonge au delà de la défervescence. Enfin, à chacune de ces périodes de la réaction inflammatoire de la rate, *des hématies nucléées s'engagent dans les veines spléniques.*

C) *Ganglions.* — On constate dans les ganglions réagissant aux infections aiguës expérimentales des hématies nucléées, mais le nombre en est en général minime.

2° *Vaccine expérimentale.*

Mégaloblastes et normoblastes se multiplient activement dans la moelle osseuse des lapins ayant subi l'inoculation vaccinale suivant le procédé de MM. Calmette et Guérin quand ces inoculations sont suivies d'une éruption confluente.

Les cellules rouges prolifèrent aussi dans la rate, mais en proportions moindres que dans les septicémies éberthiennes ou coli-bacillaires.

Enfin, les ganglions correspondant aux zones d'inoculation renferment parfois un petit nombre de ces éléments.

Conclusions.

Au cours des septicémies expérimentales de nature différente et de la vaccine à éruption confluente il se produit une

hypergenèse considérable de cellules rouges dans la moelle osseuse et dans la rate du lapin adulte.

L'hypergenèse de ces éléments figurés s'extériorise par l'émigration des normoblastes dans les vaisseaux périphériques. Que cette mise en circulation soit précoce (septicémie) ou retardée (vaccine), elle est généralement transitoire.

Après l'arrêt de la réaction normoblastique du sang l'hypergenèse des hématies nucléées se poursuit dans la moelle et dans la rate pendant toute la durée de l'infection et même au delà de l'état de maladie apparent.

IV. — Réaction parallèle des éléments hémoglobininifères et leucocytaires.

Au cours des états infectieux, globules rouges et leucocytes circulent, se détruisent et se régénèrent simultanément et en proportions plus grandes qu'à l'état normal.

Il existe dans ces circonstances un remarquable parallélisme dans la mise en jeu des deux variétés cellulaires.

A. — DIAPÉDÈSE ET DESTRUCTION SIMULTANÉE DES HÉMATIES ET DES LEUCOCYTES

Au début de ce travail, j'ai signalé la diapédèse et la destruction des hématies dans le tissu cellulaire sous-cutané, dans les ganglions et la rate réagissant à l'infection éberthienne, colibacillaire.

Est-il besoin de rappeler l'afflux de leucocytes qui se produit en pareil cas dans le *tissu cellulaire sous-cutané*. Mononucléaires ordinaires, mastzellen¹, polynucléaires du sang débordent avec les globules rouges dans le lit périvasculaire et de tous ces éléments émigrés les plus nombreux sont, en général, les polynucléaires ordinaires ou amphophiles et les hématies².

1. On admet généralement que l'apparition des mastzellen dans les foyers inflammatoires est tardive. Dans les conditions expérimentales où je me suis placé, leur immigration est au contraire précoce (24^e heure).

2. A la diapédèse des éléments que nous venons de citer, on doit joindre comme processus fondamental la réaction des cellules fixes et celle des macrophages propres du tissu conjonctif.

En outre, une certaine quantité d'hématies, de mononucléaires, de mastzellen et de polynucléaires amphophiles se détruisent simultanément à cette période de la réaction inflammatoire.

Dans la règle, l'hémolyse est moins accentuée que la leucocytolyse; mais le parallélisme de ces processus régressifs est des plus frappants. Éléments rouges et éléments blancs dégénèrent côte à côte, soit en dehors des macrophages, soit à l'intérieur de ces cellules.

Il existe même quelque analogie entre le mode de destruction de certains des polynucléaires et des hématies.

Il est des polynucléaires qui se fragmentent sur leur bord par découpage du protoplasma, lequel se transforme en sortes de boules arrondies où s'insinue un prolongement du noyau terminé par un nodule opaque.

La boule protoplasmique et le fragment nucléaire se détachent ensuite (ainsi sont formés des corpuscules identiques aux *tingible korpers* des ganglions).

De leur côté, des hématies se désagrègent par fragmentation de leur propre substance et émission de corpuscules arrondis comparables aux globules nains de certains auteurs (Malassez, Hayem), aux schistocytes d'Ehrlich.

Les *ganglions* correspondant à la zone d'inoculation sont le siège de phénomènes inflammatoires marqués, parmi lesquels figurent au premier chef l'apport des hématies et des leucocytes, et la destruction de certains de ces éléments figurés.

Mais il n'est pas d'organe où ces processus soient plus marqués que dans la *rate*, réagissant à l'infection éberthienne, colibacillaire, staphylococcique, etc.

J'ai exposé le résultat de mes recherches sur ce sujet dans les *Archives de médecine expérimentale*, et je ne répéterai pas des descriptions déjà faites.

Je rappellerai simplement l'apport en quantité parfois considérable des polynucléaires et des hématies; leur destruction simultanée, soit en dehors des macrophages, soit à l'intérieur de ces éléments; l'activité fonctionnelle particulièrement marquée des macrophages de la rate qui rend encore

plus sensible la communauté de sort des globules rouges et des polynucléaires. Ce fait est nettement mis en lumière dans la planche XIV du n° 6 des *Archives* (novembre 1900), qui représente une portion de la rate d'un lapin adulte en puissance de septicémie éberthienne. On y peut reconnaître dans le même macrophage les polynucléaires et globules rouges en désintégration, ainsi que les produits de régression de ces éléments, cristaux aciculés de tyrosine d'une part, pigment ocre d'autre part.

L'étude anatomo-pathologique de la vaccine expérimentale du lapin fournit des résultats identiques à ceux que nous venons de signaler, que l'on envisage les réactions de la peau, des ganglions ou de la rate.

B. — MIGRATION DES HÉMATIES NUCLÉÉES ET DES LEUCOCYTES

1° *Infections éberthienne, colibacillaire.*

La réaction leucocytaire de la plupart des états infectieux est élective. Elle est caractérisée par un accroissement numérique plus marqué pour les polynucléaires ordinaires que pour les autres variétés de cellules blanches ; par une *polynucléose*, en un mot.

Si on étudie la marche de la leucocytose dans les septicémies expérimentales du lapin, on peut généralement la décomposer en trois périodes :

Dans une *première période*, le nombre des polynucléaires ordinaires diminue brusquement, celui des mononucléaires ne variant guère. C'est là la phase d'hypoleucocytose (Löwitt, Werigo, Massart, Demoor, Everard). Elle suit *immédiatement* l'invasion des vaisseaux sanguins par les produits étrangers et disparaît en quelques heures. En effet, trois ou quatre heures après le début de l'expérience, les polynucléaires commencent à affluer dans les vaisseaux périphériques, et à ce signe on reconnaît le début de la deuxième période :

Pendant cette deuxième période, les polynucléaires ordinaires (ou amphophiles) reviennent en proportions croissantes (4^e heure). Leur nombre atteint le chiffre normal, puis le dépasse. Alors apparaît la polynucléose. Celle-ci

est établie dès la vingt-quatrième heure; elle se maintient régulièrement avec des oscillations plus ou moins marquées pendant la durée de la période d'état de l'infection. Or, au moment où *les polynucléaires reparaissent dans les vaisseaux périphériques, ils sont en général accompagnés d'un certain nombre d'hématies nucléées*. La réaction normoblastique d'infection précède de très près le retour des polynucléaires, puis s'associe à la polynucléose. Elle cesse dans la règle en deux ou trois jours alors que la polynucléose peut persister.

Dans une troisième phase, le nombre des polynucléaires amphophiles retombe au taux normal; le nombre des mononucléaires s'accroît. C'est au moment de la défervescence, au début de la convalescence. Une mononucléose légère succède alors à la polynucléose (Achard et Læper, Chantemesse et Rey, Dominici).

En un mot, la réaction normoblastique débute à la période qui précède immédiatement le retour des polynucléaires; puis la polynucléose et la poussée normoblastique croissent et décroissent parallèlement.

En général, nous avons trouvé une certaine concordance dans l'intensité de l'une et de l'autre réaction.

Mais nous attirons l'attention sur les points suivants :

La polynucléose dure parfois plus longtemps que la réaction normoblastique. De plus elle peut exister alors que la mise en circulation des hématies nucléées est absente. En effet, nous avons trouvé la leucocytose dans trois cas où les normoblastes ne se montraient pas dans le sang d'animaux infectés par voie sanguine.

TABLEAU I

Injection dans la veine auriculaire droite de 2/3 de cc. de bouillon de culture de bactérium typhique.

L'intoxication fut relativement violente. Une selle diarrhéique se produisit vers la première heure; les hématies nucléées apparurent rapidement et néanmoins leur poussée suivit l'évolution cyclique. Ce cas est celui où l'anémie tardive et transitoire fut plus marquée que dans nos autres expériences.

	Avant l'inject.	2 heures.	11 heures.	24 heures.	32 ^e heure.	48 ^e heure.	60 ^e heure.	76 ^e heure.
Globules rouges	5 000 000	5 300 000	4 900 000	5 120 000	5 190 000	5 200 000	4 800 000	4 160 000
Leucocytes	2 500	800	3 000	4 799	16 000	24 000	19 500	10 400
Polynucléaires ordi- naires (rapport aux autres leucocytes) . .	26 p. 100	43 p. 100	94 p. 100	75 p. 100	69 p. 100	44 p. 100	39 p. 100	33 p. 100
Hématies nucléées . .	6 à 10	64	300	600	800	500	150	60 p. 100
Température	38°5	39°5	39°3	39°3	39°	38°5	38°5	38°4
			Plus de diarrhée					

Pas d'urobiline dans les urines.

Jusqu'au 7^e jour le nombre des hématies nucléées est de 30 par millim.-c. en moyenne, la proportion des polynucléaires amphophiles oscille entre 23 et 33 p. 100, le nombre des globules rouges et la richesse globulaire restent diminués sans s'abaisser au-dessous de 4 100 000 pour les globules rouges. A partir du 8^e jour le nombre des hématies nucléées est insignifiant; cependant l'anémie légère et transitoire est alors à son apogée. Elle a disparu le 20^e jour qui suit le début de l'infection.

Dans ce tableau emprunté au mémoire auquel j'ai déjà fait allusion, nous avons exprimé le pourcentage des polynucléaires sous une forme autre que celle que nous avons primitivement adoptée. (Tableau 3. Au mémoire des *Archives*.)

On arrive à trouver dans le sang du lapin normal de rares hématies nucléées en examinant attentivement un certain nombre de préparations.

2^e Vaccine expérimentale.

La vaccine semble échapper à la loi qui commande la production d'une polynucléose amphophile au cours des états infectieux. D'après MM. Roger et Weil, Enriquez et Sicard, ce seraient les mononucléaires et non les polynucléaires qui augmenteraient de nombre au cours de cette affection. J'ai constaté l'exactitude de cette assertion en ce qui concerne l'apparition d'une mononucléose légère dès le début de la vaccine du lapin; sa recrudescence et sa persistance avant la fin de la maladie. En raison de sa singularité cette réaction mérite évidemment d'être mise en relief. Mais, tout en la plaçant au premier plan, nous signalerons un phénomène qui, bien qu'atténué, n'en est pas moins de premier ordre.

Je veux parler d'une poussée de *polynucléaires amphophiles* et de la migration contemporaine d'*hématies nucléées*, réactions qui interrompent le cours de la mononucléose vaccinale.

Dans les six expériences que nous avons pratiquées, la formule hématologique des lapins vaccinés nous a semblé réductible à celle des infections aiguës ordinaires :

1° Pendant une première phase, le nombre des polynucléaires amphophiles diminue, celui des mononucléaires augmente. La durée en est de trois jours en moyenne.

2° Pendant une première période (fin du troisième ou du quatrième jour), la polynucléose s'installe. Par rapport à celle des infections ordinaires aiguës, elle est tardive dans son apparition, hâtive dans sa disparition, et l'intensité en est très faible en général.

Quoi qu'il en soit, la polynucléose amphophile à marche cyclique ne s'inscrit pas moins au cours de la vaccine. De plus, elle s'associe à la mise en circulation des hématies nucléées ainsi que cela se voit au cours des infections banales.

3° Pendant une troisième période (du 7^e au 13^e ou 14^e jour) la mononucléose a reparu. Elle correspond à la mononucléose tardive de certaines infections aiguës, celle qui précède la défervescence. Mais ici la durée en est allongée en raison directe de l'abrègement de la polynucléose.

En résumé, nous concluons avec MM. Roger et Weil d'abord, Enriquez et A. Sicard ensuite, que la mononucléose de la vaccine donne au syndrome hématologique de cette affection une physionomie à part. Mais nous y reconnaitrons certains traits qui permettent de l'apparenter au syndrome hématologique de la plupart des états infectieux aigus, c'est-à-dire la poussée des polynucléaires amphophiles et l'association de cette polynucléose à l'essor des hématies nucléées.

Cependant la marche des poussées normoblastique et leucocytaire n'est pas à tous points de vue comparable dans la vaccine d'une part, les septicémies éberthienne et colibacillaire d'autre part.

La poussée normoblastique et la polynucléose de la vaccine ont une durée à peu près égale.

Inversement, dans les septicémies éberthienne et colibacillaire, la réaction normoblastique s'éteint, tandis que la poly-

nucléose peut persister. Dans ce dernier cas, une dissociation paraît se produire entre la mise en activité des éléments rouges et celle des éléments blancs, dissociation qui s'accuse d'autant plus que le nombre des hématies ordinaires s'abaisse parfois tandis que s'accroît celui des leucocytes.

L'étude de la moelle osseuse et de la rate permet de réformer cette manière de voir. En effet, ces organes sont le siège d'une surproduction intense d'hématies nucléées alors que la réaction normoblastique du sang a pris fin et les cellules rouges s'y multiplient à côté des myélocytes, souches de polynucléaires.

C. — MULTIPLICATION DES ÉLÉMENTS HÉMOGLOBINIFÈRES ET LEUCOCYTAIRES DANS LA MOELLE ET DANS LA RATE

Pendant toute la durée de l'infection éberthienne ou colibacillaire la multiplication des hématies nucléées de la moelle et de la rate est doublée d'une poussée leucocytaire, de polynucléaires amphophiles en particulier.

L'hypergénèse de ces leucocytes se traduit dans la *moelle* suivant le mécanisme décrit par Ehrlich et Kurlow. Des mononucléaires spéciaux chargés de granulations amphophiles ou myélocytes amphophiles se divisent par karyokinèse, puis se transforment en polynucléaires ordinaires en incurvant et en découpant leur noyau.

Mais la formation des myélocytes granuleux résulte de l'évolution de myélocytes sans granulations, à protoplasma basophile homogène teinté de bleu par les colorants basiques. Ces cellules que j'ai décrites en 1899, ou myélocytes orthobasophiles¹, deviennent des myélocytes amphophiles en élaborant dans leur corps des granulations β ou amphophiles.

Les polynucléaires qui naissent dans la *rate* s'y forment suivant le même processus, et les myélocytes dont ils dérivent sont des autochtones du tissu splénique.

Ce sont surtout des cellules normalement classées parmi les éléments du tissu lymphoïde de cet organe qui se trans-

1. Hirschfeld a décrit d'une manière très exacte en 1898, la transformation de myélocytes dépourvus de granulations en myélocytes granuleux.

forment en myélocytes : à savoir, des cellules germinatives de Flemming et des lymphocytes.

J'ai pu m'assurer que certaines des cellules germinatives de Flemming des corpuscules de Malpighi devenaient identiques aux myélocytes orthobasophiles de la moelle, puis aux myélocytes amphophiles en élaborant dans leur protoplasma des granulations β .

Il en est de même pour une partie des lymphocytes de ces corpuscules, qui acquièrent en grandissant un corps basophile homogène, un grand noyau et deviennent des myélocytes successivement orthobasophiles, puis amphophiles¹. Ainsi apparaît un phénomène paradoxal, qui est la formation de globules rouges et de polynucléaires dans un organe doué de propriétés destructives à leur égard. En réalité ne doit-on pas supposer qu'un sort différent est dévolu aux hématies et aux leucocytes nouvellement formés et aux éléments de même ordre importés par voie sanguine et plus ou moins tarés.

Dans la vaccine expérimentale, hématies nucléées et myélocytes prolifèrent dans la moelle. Dans la rate on ne trouve guère qu'une légère poussée d'hématie nucléée².

Conclusions.

Au cours de certains états infectieux, hématies et polynucléaires ordinaires, issus des mêmes foyers d'origine, circulant parallèlement dans les vaisseaux périphériques, s'arrêtent dans les mêmes foyers inflammatoires (rate) et s'y

1. Le terme lymphocyte désigne non pas une variété cellulaire, mais un groupement cellulaire. Une partie de ces éléments reste à l'état de minimes cellules réduites à un noyau arrondi ponctué de grains de chromatine et serti par une bordure protoplasmique presque imperceptible. A cet état ils peuvent être appelés cellules indifférenciées ou embryonnaires. Mais une différenciation s'établit entre eux par évolution ultérieure. En effet, ces cellules rondes embryonnaires deviendront soit des plasmazellen, soit des mononucléaires ordinaires, soit des myélocytes.

2. Cependant la rate réagit dans son appareil lymphoïde. Or, les cellules germinatives y sont en plus grand nombre qu'à l'état normal. La poussée de ces mononucléaires basophiles équivaut, comme je l'ai dit et comme je le démontrerai, à une réaction myélocytaire larvée. Dernièrement Michaëlis et Wolf ont publié d'intéressants travaux sur ce sujet. J'en parlerai ultérieurement.

détruisent simultanément, soit en dehors des macrophages, soit à l'intérieur de ces cellules.

D'autre part ces éléments figurés se reforment plus activement que dans les conditions normales dans des centres hématopoïétiques communs qui sont essentiellement la moelle osseuse et la rate.

La surproduction des éléments hémoglobinifères et leucocytaires s'extériorise parfois dans les vaisseaux périphériques par la mise en circulation simultanée des globules rouges nucléés et d'un excédent de polynucléaires ordinaires ou amphophiles.

II

INFECTION ET RÉACTION DES ÉLÉMENTS HÉMOGLOBINIFÈRES CHEZ L'HOMME

Mes recherches sur les réactions des éléments hémoglobinifères au cours des infections provoquées chez l'animal m'ont naturellement amené à l'étude des faits correspondants chez l'homme.

Il n'existe aucun travail sur la pathologie humaine qui soit spécialement consacré à cette question. Elle était complètement négligée au moment où j'ai fait paraître mes premières communications sur les poussées normoblastiques des états infectieux et, depuis cette époque, je n'ai pas eu le temps de l'approfondir.

La littérature médicale n'en fournit pas moins des faits intéressants sur ce sujet. Je les assortirai avec ceux que j'ai pu observer personnellement suivant l'ordre établi dans l'exposé de mes recherches expérimentales.

Cette étude concernera successivement l'homme adulte et l'enfant.

I. — INFECTION ET RÉACTION DES ÉLÉMENTS HÉMOGLOBINIFÈRES
CHEZ L'HOMME ADULTE

A. — *Diapédèse et réaction des globules rouges.*

Quelle que soit la localisation des états infectieux chez l'homme, ils déterminent, comme chez les animaux d'expérience, la diapédèse des globules blancs et des hématies, la destruction contemporaine de ces éléments figurés, et ce travail ne saurait comporter en une étude comparative qui serait toute de détails.

B. — *Mise en circulation des hématies nucléées.*

L'apparition des hématies nucléées dans le sang de l'homme adulte a été notée au cours de divers états pathologiques dont les principaux sont :

La leucémie myélogène (Erich);

L'anémie pseudo-leucémique (Jawein)¹;

L'anémie pernicieuse (Hayem, Ehrlich, Engel);

Les anémies secondaires intenses (Hayem, Ehrlich, etc.).

A ces processus se joint l'infection, car les maladies infectieuses de l'homme s'accompagnent parfois de la poussée de globules rouges à noyau dans les vaisseaux périphériques (Sabrazès). Mais il est impossible de dissocier dans cette étude l'infection et l'anémie.

En effet, l'exode des hématies nucléées au cours des états infectieux de l'homme peut être attribué à deux causes différentes : 1° à l'anémie secondaire ; 2° à l'influence directe des agents septiques sur les cellules rouges.

Les états infectieux déterminent en général une déglobulisation plus ou moins marquée, et celle-ci peut évidemment provoquer la mise en circulation des hématies nucléées à la façon de l'anémie post-hémorragique.

Mais cette explication ne peut s'appliquer aux cas où la poussée des globules rouges est considérable et l'anémie peu marquée.

1. JAWEIN, Anémie pernicieuse pseudo-leucémique (*Archives générales de médecine*, août 1897).

C'est vraisemblablement à l'action propre des produits septiques sur les cellules rouges que la mise en circulation de ces éléments doit une ampleur disproportionnée avec l'anémie.

En effet, la quantité d'hématies nucléées trouvées dans les anémies de l'adulte liées exclusivement aux pertes sanguines est régulièrement très minime. Les hématologistes s'accordent sur ce point, y compris MM. Malassez et Hayem, par exemple, dont les opinions sont cependant contradictoires quant à la signification de la poussée des globules rouges à noyau.

Quoi qu'il en soit, les cellules rouges n'apparaissent dans le sang que dans les anémies intenses (3^e et 4^e degrés de Hayem. Voir Leçons de Hayem sur le sang). On n'en rencontre qu'un petit nombre, un ou deux par préparation, quelques dizaines par millimètre cube.

A l'encontre de cette manière de voir, on peut citer une observation de Noorden où une anémie, telle que le nombre des globules rouges était inférieur à un million parut être la cause d'une poussée intense de normoblastes (plusieurs milliers de normoblastes par millimètre cube). A la suite de cette poussée normoblastique se produisit une restauration sanguine.

Avec M. Hayem, nous ferons remarquer que dans cette observation les faits cliniques manquent et que le cas en question se compliquait peut-être d'infection d'autant plus que la leucocytose y était notable (Hayem, Leçons sur le sang).

Dernièrement, Jolly a examiné un individu très anémié par des gastrorrhagies répétées. Une réaction normoblastique considérable apparut. Mais ici encore l'infection fut peut-être un des facteurs et de la poussée des cellules rouges et de la leucocytose qui l'accompagnait : « La leucocytose post-hémorragique est encore très discutée. M. Malassez a insisté sur la nature de la plaie ; pour lui, la leucocytose post-hémorragique est liée à l'existence de la plaie et probablement à une infection surajoutée. Dans notre cas, l'existence presque certaine d'une plaie de la muqueuse stomacale, le fait que la nature infectieuse des ulcérations

stomacales a pu quelquefois être mise en évidence ¹ ne permettent pas d'accorder à la leucocytose observée chez notre malade une valeur suffisante pour résoudre la question de la leucocytose post-hémorrhagique ². »

Cette observation nous amène à envisager celles où le rôle joué par l'infection fut plus manifeste.

Fièvre palustre. — Je citerai à ce sujet un cas publié par M. Laveran ³. Au cours d'une fièvre continue consécutive à une hémoglobinurie paroxystique d'origine palustre apparurent dans le sang d'un adulte des hématies nucléées extrêmement nombreuses. Les noyaux de ces cellules étaient les uns arrondis, les autres fortement découpés. Les hématies nucléées diminuèrent au moment de la défervescence.

D'autre part, MM. Roger et E. Weil ⁴, Courmont et Montagard ⁵ ont trouvé des hématies nucléées dans le sang des varioleux.

Variole. — D'après Weil, les cellules rouges n'apparaissent dans le sang que très exceptionnellement dans les varioloïdes. Elles sont lancées en plus grand nombre dans le torrent circulatoire, dans les formes suppurées et, en proportions encore plus considérables, dans les varioles hémorrhagiques.

« Les globules rouges nucléés de la variole sont de petite dimension; ils appartiennent à la variété décrite par M. Ehrlich, sous le nom de normoblastes. On ne saurait considérer cette poussée normoblastique comme produite uniquement par l'anémie; des états anémiques plus intenses ne s'en accompagnent point ⁶. »

Je laisserai de côté la variole hémorrhagique où les pertes sanguines appellent pour ainsi dire la poussée normoblas-

1. DIEULAFOY, *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, 1899, p. 249. Paris, Masson et C^{ie}.

2. JOLLY, Réparation du sang dans un cas d'anémie aiguë post-hémorrhagique (*Arch. de méd. exp.*, juillet 1901, n° 4).

3. LAVERAN, *Soc. de Biol.*, 27 mars 1897.

4. WEIL, *Thèse de Paris*, 1901.

5. COURMONT et MONTAGARD, *Société de Biologie*, 16 juin 1900; *Journal de physiologie et pathologie générales*, 1900 et 1901.

6. EHRLICH a signalé en présence d'hématies nucléées dans le sang de l'homme dans un cas de variole hémorrhagique (*Berlin. klin. Wochens.*, janvier 1881).

tique, pour attirer l'attention sur la fréquence de cette réaction dans les varioles qui ne s'accompagnent pas d'hémorrhagie.

Elle peut être notable dans les varioloïdes elles-mêmes, quand celles-ci se compliquent d'autres infections (vaccine, furonculose, tuberculose, otite. Voir la thèse de Weil) ¹.

J'emprunterai à Weil le tableau suivant qui est très explicite à ce sujet. Je ferai remarquer de plus que la diminution des globules rouges était peu marquée dans ce cas particulier.

Splénectomie et infection. — A ces observations, je joindrai la suivante qui fut recueillie par moi dans le service de M. Richelot et publiée, en 1898, à la Société de Biologie (24 décembre). Il s'agit d'un cas complexe, où la réaction normoblastique atteignit une extraordinaire intensité dans des conditions telles que l'infection parut y jouer un rôle actif.

Une femme âgée de 35 ans, M^{me} M..., ressentait de violentes douleurs dans la région de l'hypocondre gauche, douleurs liées à l'hypertrophie énorme de la rate qui dépassait le bord inférieur du thorax sur une hauteur de 12 centimètres environ.

Le 15 juin, on ne releva comme symptômes concomitants que les suivants : l'amaigrissement, la perte des forces, une légère diminution du murmure vésiculaire au sommet droit, une anémie moyenne, 3600000; hémoglobine, 9; globules blancs, 12000. Il existait de la leucocytose; mais celle-ci était caractérisée par la surproduction des polynucléaires.

Le diagnostic de leucémie étant écarté, on se décida, en raison des souffrances éprouvées par la malade, à pratiquer la splénectomie. L'opération fut exécutée le 16 juin.

Après l'opération se produisirent des troubles extrêmement graves dus au développement d'une broncho-pneumonie tuberculeuse à marche aiguë (fonte rapide et progressive des sommets constatée par l'auscultation et contrôlée

1. WEIL, *loc. cit.*, p. 12.

TABLEAU II. — Varioloïde confluent. Angine à la convalescence.

DATES	NOMBRE DES GLOBULES BLANCS	Polynucléaires	Mononucléaires	Grands mononucléaires	Globulins	Eosinophiles	Mononucléaires éosinophiles	Mononucléaires neutrophiles	Mononucléaires basophiles	Polynucléaires basophiles	Formes de transition neutrophiles	Cellules de Turck	Globules rouges à noyau	OBSERVATIONS
7 avril.	12 833	77,90	43,28	2,62	"	4,03	0,35	4,22	"	"	"	3,49	V	Le malade a été vacciné le 29 mars; éruption vaccinale apparait intense le 30 mars et évolue en même temps que la variole. Début le 4, éruption le 5 avril. Erupt. papuleuse confluyente à tendance hémorrhagique. T. 40° 2.
9 avril.	25 525	52	28,80	2,60	"	4,80	4,20	0,80	"	"	2,20	10,50	I	Globules rouges, 4 712 000. Éruption devient vésiculeuse. T. 38° 5.
11 avril.	36 000	46,20	42,40	3,60	"	2,60	"	0,60	"	"	"	4,60	"	Éruption avorte par places, on se dessèche sans suppurer. T. 37° 5.
14 avril.	9 059	43,50	46,68	3,98	0,53	2,12	6,27	"	"	0,27	0,27	2,38	"	Desquamation commence. T. 37° 2.
17 avril.	7 750	"	"	"	"	"	"	"	"	"	*	"	"	
28 avril.	11 625	68,98	20,38	4,98	0,33	0,33	"	"	"	"	"	"	"	Depuis le 7, angine cryptique avec malaise général. T. 35° 5.
6 mai.	10 314	55,25	35,85	4,31	1,35	0,81	"	"	"	0,27	0,27	0,81	"	Angine terminée depuis le 1 ^{er} mai. Bon état. Sort le 12 mai. Globules rouges, 4 324 500.

par l'examen histologique et bactériologique des crachats où surabondaient les bacilles de Koch. Température oscillant entre 39° et 40°,8. Amaigrissement extrêmement rapide. Sueurs profuses, etc.).

Pendant cinq semaines, du 16 juin au 22 juillet environ, l'état morbide fut tellement grave que l'issue en fut considéré comme fatale à brève échéance.

Du 22 au 31 juillet, une détente se produisit dans les phénomènes généraux.

A partir du 31 juillet, une amélioration considérable se manifesta. L'évolution de la tuberculose pulmonaire se ralentit brusquement tandis que s'amendaient les symptômes concomitants.

En réalité la phthisie galopante se transforma à cette période en tuberculose pulmonaire chronique à la quatrième période.

La malade succomba en février 1899, sept mois et demi environ après l'opération.

Au cours de ces diverses péripiéties se produisirent des modifications d'ordre hématologique que le tableau n° III exprime mieux que n'importe quelle description.

Je vais néanmoins en mettre en relief les principaux traits dans l'ordre même où ils se présentèrent, c'est-à-dire aux périodes pré-opératoire et post-opératoire.

A la *période pré-opératoire* (15 juin), il existait une anémie légère accompagnée de polynucléose. Le syndrome hématologique était lié sans nul doute et à une tuberculose latente et à la réaction inflammatoire de la rate¹.

La *période post-opératoire* comprend deux phases : phase de tuberculose aiguë, phase de tuberculose chronique.

1. Les modifications de la rate étaient les suivantes : hypertrophie des parois vasculaires, des trabécules conjonctives des corpuscules de Malpighi et de la pulpe. Hyperplasie des cellules fixes. Dislocation des corpuscules de Malpighi par essaimement des cellules lymphatiques (Processus de V. der Skricht). Afflux de polynucléaires ordinaires et d'hématies. Petits foyers hémorragiques et thromboses de quelques petits vaisseaux. Ces lésions et réactions sont d'ordre inflammatoire. Elles ressortissaient peut-être à la tuberculose malgré l'absence de cellules géantes (Malassez).

TABLEAU III. — Splénectomie. Tuberculose. Pousse d'hématies à nouveau.

	HÉMOGLOBINE	NOMBRE DES HÉMATIES	VALEUR EN HÉMOGL. DU GL. ROUGE	POUSÉE DES HÉMATIES A NOUVEAU	GLOBULES BLANCS			ÉOSINOPHILES
					NOMBRE TOTAL	POLYNUCLÉAIRES	MONONUCLEAIRES	
Avant l'opération, 14 Juin	9	3 650 000	24,6	"	42 000	87,4	41,6	1,
Après l'opération, 23 Juin	6,50	3 200 000	20,3	"	18 000	86,	42,2	1,8
27 Juin	6,25	2 950 000	21,3	45	9 800	82,4	45,6	2,
29 Juin	5,75	2 400 000	23,9	435	40 400	85,4	44,	0,6
2 Juillet	5,75	1 550 000	22,6	477	42 800	83,5	44,9	1,6
4 Juillet	5,60	2 920 000	29,1	205	40 000	86,	43,5	0,5
11 Juillet	5,25	1 840 000	28,2	3 263	41 200	84,	45,6	0,4
12 Juillet	5,64	2 240 000	25,2	6 406	17 600	74,	23,5	2,3
13 Juillet	6,25	2 440 000	25,7	6 246	49 200	74,	22,5	0,5
14 Juillet	6,30	2 600 000	24,8	9 034	20 800	81,	47,	2,
15 Juillet	6,50	2 640 000	23,5	8 218	17 000	87,5	41,5	1,
16 Juillet	6,45	2 440 000	25,2	8 250	45 000	84,	41,8	1,2
18 Juillet	6,50	2 550 000	25,5	4 500	49 200	84,	45,5	0,5
19 Juillet	7,75	2 760 000	24,5	2 780	41 000	82,5	16,5	4,
22 Juillet	6,25	2 750 000	26,4	720	40 200	82,	17,	1,
24 Juillet	7,45	2 680 000	26,6	725	41 500	75,2	24,0	0,8
28 Juillet	7,75	2 720 000	28,5	75	8 500	"	"	"
31 Juillet	8,45	3 120 000	26,1	12	9 600	73,	24,	3,
12 Août	8	3 040 000	26,6	2	40 800	"	"	"
12 Septembre	8,25	3 450 000	26,6	"	42 500	75,	21,	4,
20 Septembre	8,25	3 130 000	26,3	4	41 000	"	"	"
2 Octobre	8,75	3 250 000	26,9	"	42 600	76,	22,5	1,5
23 Octobre.	8,15	3 120 000	26,1	"	44 200	"	"	"
30 Octobre.	7,90	3 080 000	26,1	"	32 000	"	"	"
8 Décembre.	8,35	3 450 000	26,3	1	42 000	77,5	22,	0,5

Phase de tuberculose aiguë (17 juin au 31 juillet).

A la phase de tuberculose aiguë apparurent trois phénomènes hématologiques essentiels.	{	Un abaissement progressif du nombre des globules rouges et de la quantité d'hémoglobine, du 17 juin au 11 juillet.
		Du 27 juin au 31 juillet, une poussée de globules rouges nucléés à marche cyclique.
		Du 11 juillet au 31 juillet, un relèvement continu du nombre des globules rouges et de la quantité d'hémoglobine.
Phase de tuberculose chronique	{	Du 31 juillet au 8 décembre, se maintint la restauration relative du sang. En effet, le taux hématimétrique et hémochromométrique fut presque égal à celui de la période pré-opératoire. L'état du sang ne varia guère et représenta celui de la plupart des malades atteints de tuberculose pulmonaire chronique à la 4 ^e période.

De tous les phénomènes inscrits au tableau hématologique que nous venons de tracer, le plus frappant est cet essor d'hématies nucléées à marche cyclique, survenant à la période d'acmé de l'anémie post-opératoire et de la poussée de tuberculose aiguë, persistant plusieurs semaines et suivi d'une amélioration notable de l'anémie et de la santé générale.

Les globules rouges nucléés en circulation étaient surtout des normoblastes (10 normoblastes pour 1 mégoloblaste).

Parmi les cellules rouges, certaines avaient un noyau double ou tréflé, parfois frangé, fait en rapport avec l'état irritatif déterminé par les produits septiques.

Mais cette réaction normoblastique prêtait à d'autres considérations :

1^o L'intensité en fut extraordinaire, eu égard au degré d'anémie.

D'après les notions actuellement acquises en hématologie, une déglobulisation capable de faire tomber le nombre des globules rouges de 3 650 000 à 1 840 000, le taux hémochromométrique de 9 à 5,25, ne peut pas déterminer à elle seule une émigration d'hématies nucléées aussi marquée.

2^o La poussée normoblastique ne sembla pas rentrer

davantage dans le plan des réactions hématologiques qui suivent la splénectomie pratiquée chez les individus atteints d'affection chronique de la rate. Je renvoie à ce sujet¹ aux travaux importants de Vaquez, aux observations que cet auteur a publiées avec Hartmann, à la thèse de son élève Bordet, aux recherches de Kurlow.

3° Dans le cas présent un troisième facteur se joint aux précédents; ce facteur est l'infection.

Avant l'opération, la malade était atteinte d'une tuberculose pulmonaire à marche lente, tuberculose peu étendue à en juger par les phénomènes stéthoscopiques.

Après la splénectomie, l'affection s'accrut dans des proportions considérables puisque nous pûmes suivre la formation rapide de cavernes accompagnant des symptômes généraux de la plus grande intensité.

Or, à la période d'augment de cette tuberculose aiguë, alors que l'état de la malade impliquait une issue fatale à brève échéance, se produisit la poussée normoblastique que suivirent une atténuation des phénomènes généraux, puis une transformation définitive de la tuberculose aiguë en tuberculose chronique.

Certes nous ne saurions refuser à l'hémorrhagie qui peut se produire au cours d'une telle opération, non plus qu'à la splénectomie, une part efficace dans la genèse de la poussée de cellules rouges que nous venons de décrire. Mais ces causes nous paraissent insuffisantes pour déterminer une migration aussi considérable d'hématies nucléées dans les vaisseaux périphériques. Celle-ci devient facile à expliquer si nous adjoignons un troisième facteur aux précédents : ce facteur est l'infection. (Dominici, *Société de Biologie*, 24 décembre 1898.)

Cette interprétation est singulièrement renforcée par la connaissance d'un cas rapporté par Metzges¹. Cette observation est très incomplète au point de vue hématologique;

1. METZGES, Splénectomie pour rate mobile (*Zeitschrift. f. Geb.*, 1890, t. XIX).

2. HARTMANN et VAQUEZ, *Soc. de Biol.*, 30 janvier 1897, Thèse de E. BORDET, Paris, 1897.

mais il en ressort néanmoins d'une façon très nette les faits suivants :

Une jeune femme subit l'ablation d'une rate énorme et douloureuse. Une anémie progressive apparut à la suite de l'opération avec leucocytose et poussée extrêmement, marquée d'hématies à noyau.

L'auteur note à la fin de son observation la mort de la patiente, mort survenue quatre mois après l'opération et due à la tuberculose pulmonaire. Il ajoute que la courbe de la température montrait déjà que, soit avant, soit immédiatement après l'opération, le processus de la tuberculose était en marche. Étant donnés les faits que nous avons signalés, la mise en circulation des globules rouges nucléés ne ressortissait-elle pas suivant toute vraisemblance, non seulement à la splénectomie et à l'anémie, mais encore à l'infection tuberculeuse ?

C. — *Hypergenèse des hématies nucléées dans la moelle et la rate.*

Après Foa et Ponfick qui remarquèrent la transformation de la moelle jaune des os longs en moelle rouge au cours d'affection de longue durée, Grohé, Neumann, Golgi et, plus récemment, Roger et Josué, E. Weil, etc., découvrirent chez des individus ayant succombé aux maladies infectieuses les plus diverses d'intéressantes modifications de cet appareil.

Mais nous savons depuis les travaux de Neumann, de Bizzozero, que là où se reproduit la moelle rouge se reforment les hématies nucléées.

En effet, sous l'influence de l'état infectieux les cellules rouges se multiplient plus activement dans les régions où le tissu médullaire reste rouge (côtes — rachis — sternum); elles reparaissent dans les zones où il était déchu de son pouvoir hématopoiétique, où il avait subi la transformation adipeuse (diaphyses). Ce dernier résultat est encore plus frappant si on le recherche, comme je l'ai fait, à l'autopsie de gens âgés. C'est ainsi que j'ai pu trouver des îlots de normoblastes dans

la moelle osseuse de vieillards de 60 à 65 ans et d'une femme de 90 ans morte au 5^e jour d'une broncho-pneumonie.

Parmi les hématies nucléées proliférant dans ces constatations, certaines se singularisaient par des variations considérables dans la conformation du noyau qui se découpait, devenait tréflé et présentait parfois 5 ou 6 lobes.

De toutes les maladies infectieuses capables de provoquer la néoformation des cellules rouges de la moelle, la plus active est la variole hémorrhagique. Je laisserai cette affection de côté ainsi que les purpuras infectieux (Lenoble) car de tels cas sont ceux où il est le plus difficile de faire la part qui revient et à l'hémorrhagie de celle qui ressortit à l'influence propre des agents virulents.

A vrai dire, les maladies infectieuses agissent sur la moelle suivant un mécanisme composite où se combinent et l'anémie, et l'action irritative des produits septiques. Quant à l'influence de cette dernière cause sur la régénération des cellules rouges, elle paraît s'imposer quand on constate, comme j'ai pu le faire, des poussées d'hématies nucléées considérables et rapides dans la moelle diaphysaire fémorale d'adultes ayant succombé en sept ou quinze jours à des infections n'ayant amené qu'une déglobulisation légère (pneumonie)¹.

L'hypergenèse des cellules rouges de la moelle humaine est précoce et persistante.

Elle est manifeste dès les quatre ou cinq premiers jours de certaines infections aiguës (pneumonie), elle se perpétue quelque temps après la défervescence. Elle s'extériorise parfois par la réaction normoblastique du sang; mais, dans la règle, les poussées d'hématies nucléées se font avec la plus grande rareté dans les vaisseaux périphériques.

Ces poussées de cellules rouges n'en existent pas moins; mais elles restent voilées, puisqu'elles sont limitées au territoire hématopoïétique² (réactions normoblastiques latentes).

1. DOMINICI, Hématies nucléées et réactions de la moelle osseuse (*Soc. de Biol.*, 26 novembre 1898).

2. RATHERY a publié un cas extrêmement intéressant de transformation myéloïde de la rate étudiée dans le service de M. Chauffard.

Cet organe était rempli d'hématies nucléées (normoblastes et mégalo-

Rate. — L'étude des cellules rouges de la rate de l'homme adulte au cours des états infectieux est à peine étudiée. Néanmoins les travaux de Roger et E. Weil permettent d'attribuer à la variole une action effective sur la poussée de cellules rouges dans la rate (voire en les points les plus éloignés de l'organisme dans le tissu conjonctif périganglionnaire, par exemple).

D. — *Réactions parallèles des éléments hémoglobininifères et leucocytaires.*

Diapédèse et destruction. — Dans les tissus humains enflammés par les agents virulents coexistent l'afflux des hématies et des leucocytes granuleux.

La destruction contemporaine des éléments rouges et des éléments blancs se retrouve chez l'homme, de même que chez les animaux, aussi bien dans les foyers inflammatoires les plus banals que dans les ganglions ou dans la rate. De plus, la moelle osseuse est le siège d'une prolifération intense d'hématies nucléées qui fait le pendant de la surproduction des myélocytes. Les mêmes processus coexistent parfois dans la rate.

Mais je laisse de côté un sujet fort étudié en ce qui concerne la moelle, trop peu connu encore en ce qui concerne la rate pour attirer l'attention sur les variations leucocytaires intéressantes qui apparaissent dans le sang de l'homme au cours des poussées normoblastiques.

Mise en circulation des hématies nucléées et des leucocytes. — Les observations, relatant la poussée normoblastique au cours des états infectieux chez l'homme, sont encore trop peu nombreuses pour que nous puissions en établir formellement la concordance avec la polynucléose neutrophile.

La concomitance des deux réactions peut être cependant relevée dans les observations que j'ai signalées.

blastes), et, fait intéressant, il n'y eut pas de cellules rouges en circulation pendant la maladie. Les réactions de la rate et d'autres organes indiquaient l'existence d'un processus inflammatoire, ressortissant vraisemblablement à une infection dont la nature resta inconnue malgré le soin extrême avec lequel furent menés et les examens cliniques et l'autopsie (*Soc. de Biol.*, 1902).

Elle est manifeste dans le cas de SPLÉNECTOMIE dont j'ai présenté le tableau hématologique.

Ici, à la période d'acmé de la poussée normoblastique, le nombre total des leucocytes était de 17 à 20 000.

Le rapport des polynucléaires neutrophiles aux autres formes de leucocytes était en moyenne de 80 p. 100 au lieu de 60 p. 100.

En lisant la colonne permettant de chiffrer le nombre des polynucléaires neutrophiles, on voit que la proportion relative de ceux-ci diminua légèrement à la période où la réaction normoblastique atteignit son maximum d'intensité.

Cette inflexion de la courbe des polynucléaires ressortissait à la mise en circulation de mononucléaires particuliers.

Ceux-ci étaient des myélocytes sans granulations, des myélocytes neutrophiles, des mastzellen. Or, ces cellules proviennent de la moelle osseuse, comme les normoblastes et les polynucléaires neutrophiles. De plus, les myélocytes neutrophiles sont des formes jeunes de polynucléaires neutrophiles.

Pour interpréter d'une façon exacte la courbe leucocytaire à cette période, il faut donc ajouter le chiffre exprimant le nombre des myélocytes à celui des polynucléaires ordinaires.

Dans l'observation de M. Laveran est signalée une surproduction légère de polynucléaires accompagnant l'essor des hématies nucléées.

La polynucléose neutrophile était évidente dans le cas de Jolly. Au moment où les normoblastes furent le plus nombreux (1274 par millimètre cube), on comptait 19 600 leucocytes par millimètre cube et 85 de polynucléaires p. 100.

Par contre, la formule paraît inverse dans la réaction normoblastique de la variole. En effet, Courmont et Montagard, Weil, Roger signalent à juste titre la mononucléose de la variole pour l'opposer à la polynucléose des autres maladies infectieuses. Or, la poussée des hématies nucléées coïncide régulièrement dans cette affection avec une mononucléose.

Le tableau correspondant à l'observation III de la thèse de cet auteur paraît donner un démenti à cette façon de voir,

puisque la réaction normoblastique accompagne une polynucléose (12853 leucocytes et 77 p. 100 polynucléaires). En réalité, un tel résultat est exceptionnel et on peut lui opposer celui que fournit le tableau suivant (tableau IV) qui nous montre la poussée normoblastique apparaissant avec une mononucléose. Polynucléaires, 38 p. 100.

Mais nous ne devons pas attribuer à ces chiffres une valeur absolue.

En effet, le rapport numérique des polynucléaires aux mononucléaires peut être amoindri sans que la quantité globale des polynucléaires ait diminué dans le sang. Envisageons non seulement le rapport des polynucléaires aux mononucléaires, mais encore le nombre total des leucocytes et nous verrons que dans la variole le pourcentage des polynucléaires par millimètre cube s'élève souvent au lieu de s'abaisser. Dans le cas actuel, par exemple, la diminution relative des polynucléaires est de $\frac{1}{3}$ environ, tandis que le nombre total des leucocytes est augmenté de moitié. Les polynucléaires sont, en somme, plus nombreux dans le sang qu'à l'état normal. Enfin, aux hématies nucléées se joignent des myélocytes granuleux issus, eux aussi, de la moelle et de la rate.

II. — RÉACTIONS DES ÉLÉMENTS HÉMOGLOBINIFÈRES DANS LA PREMIÈRE ENFANCE ¹

Pendant les premières semaines qui suivent la naissance, des normoblastes circulent dans les vaisseaux périphériques. Des hématies nucléées de même type sont accumulées avec un nombre moindre de mégalo blastes dans les cavités de ces os courts et de ces os longs, occupées par une moelle rouge. Cette moelle rouge est en extension vers les épiphyses dont le tissu cartilagineux subit la transformation osseuse.

1. J'ai constaté la mise en activité des éléments hémoglobini fères du *Fœtus humain* au cours des états infectieux maternels. — DOMINICI, Ilots périvasculaires de l'épiploon des fœtus humains nés avant terme (*Soc. de Biol.*, 29 juillet 1899). — NATTAN-LARRIER (*Thèse de Paris*, 1901) a mis en évidence les réactions pathologiques des hématies nucléées du foie et de la rate des fœtus de lapin et de cobaye au cours des infections maternelles.

TABLEAU IV. — Variole confluente. Furunculose.

DATES	NOMBRE DES GLOBULES BLANCS	Polynucléaires	Mononucléaires	Grands mononucléaires	Globulins	Eosinophiles	Mononucléaires éosinophiles	Mononucléaires neutrophiles	Mononucléaires basophiles	Formes de transition neutrophiles	Cellules de Turck	Globules rouges à noyau	OBSERVATIONS
7 mai . .	12 400	47,27	30,31	9,70	0,30	0,61	0,90	4,12	0,30	6,67	4,82	"	Vacciné dans l'enfance. Début le 3 mai par rachialgie. Eruption le 6, confluente sur le visage et vésiculeuse à son entrée, cohérente et papu- leuse sur le corps. T. 40° 5. Délire.
9 mai . .	20 150	44,85	39,61	5,44	0,39	2,72	0,39	4,16	"	4,36	3,60	"	Les vésicules entrent en suppura- tion à la face. Elles sont grises sur le corps. T. 39° 5.
13 mai . .	15 500	38,32	43,29	3,83	"	2,69	0,19	4,79	"	0,19	6,70	VI	La suppuration est terminée à la face. Croûtes jaunâtres. Les pustules persistent sur le corps. T. 39° 7.
15 mai . .	17 360	40,45	51,87	2,49	"	4,50	"	4,50	0,25	"	2,24	I	Croûtes à la face. Les pustules sèchent sur le corps. Suppu- ration vraie aux pieds. T. 37° 6-39°.
19 mai . .	8 520	55,31	38,44	4,25	4,25	"	0,31	0,31	0,63	4,25	4,25	"	Crise polyurique. Température 37°-38° 5.
22 mai . .	6 200	45,12	44,48	5,05	0,95	2,84	0,31	"	"	0,63	0,62	"	Le malade se décape. Le 20 mai, poussée de furunculose. T. 37°-38°.
4 juin . .	6 094	76,42	45,72	4,58	0,64	3,49	0,31	"	"	"	0,64	"	Les furoncles persistent encore. Desquame toujours. Sort guéri le 17 juin.

De ce côté les hématies nucléées sont en accroissement rapide (Neumann), tandis qu'elles disparaissent du foie et diminuent dans la rate.

En un mot, proportionnellement à la masse totale du corps, les hématies nucléées sont plus abondantes dans l'organisme des enfants nouveau-nés que dans celui des adultes. De plus, la multiplication de ces cellules est plus active chez les premiers que chez les derniers.

Aussi la réaction des hématies nucléées au cours des infections est plus fréquente et plus marquée chez le jeune enfant que chez l'adulte.

Néanmoins, ce sujet est encore peu étudié et si je l'aborde, c'est afin d'envisager un syndrome hématologique fréquent dans la première enfance — l'anémie pseudo-leucémique — et qui se caractérise au plus haut point par une mise en circulation véritablement colossale des hématies nucléées.

En voici les principaux symptômes. — Les jeunes malades sont pâles, leur ventre est gros, leur rate est hypertrophiée et le volume du foie est parfois augmenté.

A l'hypertrophie splénique on peut opposer l'absence d'adénopathie ou le faible développement de celle-ci.

Au point de vue hématologique, on note une déglobulisation et une hypochromie croissantes (poikilocytose, polychromatophilie, etc.), une leucocytose à type de mononucléose telle que le nombre des globules blancs excède rarement trente mille. Les mononucléaires appartiennent pour la plupart à la série lymphogène. Si quelques myélocytes granuleux apparaissent dans le sang, le nombre en est très minime (1 à 2 p. 100).

Mais le phénomène majeur est la poussée des hématies nucléées, poussée remarquable quant à son intensité, à la diversité des formes cellulaires, aux réactions nucléaires.

Les hématies nucléées circulent au nombre de plusieurs milliers par millimètre cube de sang, et la quantité en est disproportionnée avec l'anémie concomitante. Les cellules rouges sont des normoblastes et des mégalo blastes; mais les premiers prédominent. Les noyaux en sont bilobés, tréflés,

multilobés en un mot et découpés sur leurs bords. Ce sont là des phénomènes d'irritation ; mais, suivant la remarque exacte de Hayem et Luzet, certaines hématies nucléées en circulation sont en mitose.

L'émigration des cellules rouges dans l'appareil circulatoire de l'enfant est naturellement en rapport avec la prolifération des mêmes éléments dans la moelle osseuse. Bien plus, Luzet a trouvé des globules rouges nucléés dans la rate et le foie des nourrissons atteints d'anémie pseudo-leucémique. Mais ici paraît se manifester une disjonction entre la poussée des hématies nucléées et celle des myélocytes dans les appareils hématopoiétiques, si j'en juge d'après deux observations personnelles.

Dans les deux cas auxquels je fais allusion, j'ai trouvé la moelle et la rate bourrées de cellules non granuleuses qui se substituaient aux leucocytes granuleux appartenant en propre au tissu myéloïde. Mais si les myélocytes s'effaçaient dans ces tissus, les hématies nucléées y pullulaient.

De tels faits contribuent à donner à l'anémie pseudo-leucémique une touche particulière¹.

De plus, la signification du syndrome anémie pseudo-leucémique est très discutée au point de vue nosographique. Pour quelques auteurs, c'est une entité morbide liée à l'infection soit tuberculeuse, soit syphilitique (Von Yacksch, Loos).

D'autres auteurs inclinent à en faire une variété de leucémie. Certains y reconnaissent un syndrome ressortissant aux causes les plus variées. Ainsi l'on voit les métastases des tumeurs malignes dans la moelle osseuse déterminer des modifications du sang rappelant singulièrement chez l'adulte l'anémie pseudo-leucémique.

Il existe peut-être un type morbide défini, une anémie pseudo-leucémique essentielle, différent non seulement des leucémies, mais encore de ces anémies particulières qui se

1. Le tableau de l'anémie pseudo-leucémique n'est pas exclusivement réservé à l'enfance. Jawein en a trouvé un cas des plus nets chez l'adulte. De mon côté, j'en ai cité deux exemples trouvés chez l'adulte (*in* CORNIL et RANVIER, *Anatomie pathologique*, t. II).

produisent au cours des tumeurs malignes accompagnées de métastases intra-osseuses¹.

Si je classe les résultats de certaines observations dont deux ont été faites en collaboration avec Nattan-Larrier et Gouraud, je les cataloguerai comme il suit :

ANÉMIE PSEUDO-LEUCÉMIQUE FRANGÈE —	LEUCÉMIE MYÉLOGÈNE FRUSTE ² —	ANÉMIE DES TUMEURS MÉTASTATIQUES INTRA-MÉDULLAIRES
Les hématies nucléées lancées dans la circulation sont essentiellement des normoblastes, 8 ou 9 normoblastes sur 10 cellules rouges.	Les normoblastes sont relativement moins nombreux. On rencontre 3-4 mégal. pour 10 cellules rouges.	Ici il existe un mélange de toutes les formes de cellules rouges depuis les normoblastes jusqu'aux <i>cellules hémoglobinières de taille gigantesque</i> (Proto-hématoblastes de Malassez).
La leucocytose légère n'excédant guère 40 000 globules blancs par millimètre cube est caractérisée par la prédominance des <i>mononucléaires de la série lymphogène</i> . Mononucléaires non granuleux.	La leucocytose est en général plus marquée, 20 000 leucocytes par exemple. Pas de mononucléose lymphogène.	Les normoblastes sont moins nombreux que les grandes cellules rouges dans les cas que nous avons étudiés jusqu'ici.
Les myélocytes sont rares, moins de 10 pour 100 leucocytes. Pas de Mastzelle leucocytose.	Myélocytes nombreux, 10-20 p. 100 leucocytes.	La moelle est infiltrée par le tissu de tumeur.
Les organes hématopoïétiques et les autres viscères sont infiltrés par des cellules rondes.	MASTZELLE LEUCOCYTOSE CONSIDÉRABLE	
Pour l'état actuel des connaissances anatomo-pathologiques, ils subissent une transformation comparable à celles du lymphadénome. Mais aux cellules rondes de la série leucocytaire se joignent de nombreuses hématies nucléées (1 cas non publié étudié avec Lanuoi et Jean Camus).	Les organes hématopoïétiques et d'autres viscères (foie) subissent la <i>transformation myéloïde</i> .	

1. Je parle de métastase pour employer le langage médical classique, car je suis convaincu que certaines tumeurs se forment en même temps dans les organes les plus variés. Aussi en est-il de ces sarcomatoses généralisées où l'hypergénèse et la déviation évolutive des cellules conjonctives se produisent par foyers disséminés parmi lesquels on peut compter simultanément la moelle osseuse, la rate, l'intestin, etc.

2. Il est une variété de leucémie myélogène fort mal connue, où le nombre des leucocytes reste très peu élevé dans le sang pendant un temps considérable (2 ans). Je l'appelle : *myélogène fruste*.

Je présente ce tableau à titre documentaire, car il ressortit des recherches à venir.

Elles nous permettront de l'ériger en système ou nous obligeront à le remanier, voire à le supprimer.

CONCLUSIONS

Dans une série de recherches publiées depuis l'année 1896, j'ai démontré que l'infection suscite dans certaines conditions la mise en circulation des hématies nucléées de même qu'elle provoque un afflux de leucocytes dans les vaisseaux périphériques.

J'ai démontré que l'exode des cellules rouges se produit au début de la polynucléose caractéristique des infections aiguës.

Cette mise en activité simultanée des hématies nucléées et des polynucléaires ordinaires est une des manifestations du parallélisme des réactions de ces éléments figurés au cours des états infectieux.

Ce parallélisme réactionnel se traduit non seulement par la poussée des hématies nucléées et des polynucléaires dans les vaisseaux périphériques, mais encore par leur afflux et leur destruction dans les foyers inflammatoires ou dans certains organes comme les ganglions et la rate. Elle se manifeste aussi par la régénération de ces éléments figurés dans la moelle osseuse et dans la rate ou les ganglions en état de transformation myéloïde.

En résumé, hématies et polynucléaires granuleux issus des mêmes foyers hématopoïétiques, circulant dans le même appareil vasculaire, peuvent entrer simultanément en régression dans les mêmes foyers inflammatoires où ils se détruisent soit dans les liquides plasmatiques, soit dans les macrophages.

Pendant que s'éliminent leurs déchets ultimes, le fer et l'acide urique, d'autres hématies et polynucléaires granu-

leux se reforment dans des centres hématopoïétiques qui sont surtout la moelle osseuse et la rate.

Cette néoformation des globules rouges et des polynucléaires ordinaires est une réaction à la fois compensatrice de la destruction des hématies et des leucocytes et corrélative de l'influence irritative exercée par l'infection sur leurs cellules génératrices. Elle s'extériorise parfois dans les vaisseaux périphériques par une migration des hématies nucléées contemporaine du début de la polynucléose caractéristique des états infectieux¹.

La principale notion à dégager du travail actuel est la communauté de sort des globules rouges et des globules blancs au cours de la plupart des états infectieux. Depuis le début de mes recherches sur ce sujet j'ai pensé que cette association réactionnelle devait avoir quelque valeur à l'égard de la défense de l'organisme. Cette supposition trouve un certain appui dans les résultats fournis par les recherches expérimentales et cliniques.

Je citerai à titre d'exemple la corrélation qui paraît exister entre la poussée normoblastique des lapins inoculés de vaccin jennérien et l'acquisition de l'immunité vaccinale. L'immunité vaccinale s'instaure, chez le lapin, vers le septième jour qui suit l'inoculation d'après les recherches de Calmette et Guérin. Or, chez les animaux soumis aux mêmes procédés de vaccination que ceux de ces auteurs, c'est exactement à la même date que j'ai vu cesser l'essor des hématies nucléées dans l'appareil circulatoire².

Je rappellerai d'autre part ces atténuations de certains états infectieux qui ont été observées chez l'homme à la suite de poussées normoblastiques.

Mais je n'insiste pas sur de tels exemples, car ils sont insuffisants à démontrer le rôle effectif des éléments hémoglobinifères dans l'acquisition de l'immunité.

En 1898, j'ai commencé des recherches spéciales dont les résultats tendent à prouver que les cellules et globules rouges ont une part directe dans la production du phénomène en question. Je me suis contenté jusqu'ici d'y faire allusion d'une manière incidente. En effet, des travaux d'histologie générale m'ont empêché de réaliser toutes les expé-

1. Les mêmes considérations s'appliquent aux intoxications de diverse nature et aux processus à type de tumeur déterminant une irritation du tissu myéloïde.

2. (*Société de Biologie*). Le tableau hématologique se caractérise par la substitution de la mononucléose à la polynucléose au moment où apparaît l'immunité vaccinale puisque celle-ci se produit du 7^e au 8^e jour d'après Calmette et Guérin.

riences nécessaires pour asseoir définitivement une hypothèse dont l'importance théorique et pratique est fondamentale. J'en diffère l'exposé doctrinal jusqu'au jour où je pourrai d'une façon décisive en faire la preuve.

Le 19 mai 1903.

VU :

Le Doyen,

M. DEBOVE.

VU :

Le président de thèse,

V. CORNIL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

